

**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivanka Knezović**

**RAZLIKE U KVALITETI SPAVANJA IZMEĐU OBOLJELIH  
OD PTSP-A I SHIZOFRENIJE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2016./2017.**

**Mentor:**

**prof. dr. sc. Goran Dodig, dr. med.**

**Split, kolovoz 2017.**

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. SPAVANJE .....	2
1.1.1. Uvodni osvrt .....	2
1.1.2. Arhitektura spavanja .....	2
1.1.3. Regulacija spavanja .....	4
1.2. POSTTRAUMATSKI STRESNI POREMEĆAJ .....	5
1.2.1. Uvodni osvrt .....	5
1.2.2. Epidemiologija PTSP-a .....	5
1.2.3. Etiologija PTSP-a .....	5
1.2.4. Klinička slika PTSP-a .....	6
1.2.5. PTSP i komorbiditet .....	7
1.2.6. Dijagnoza PTSP-a .....	7
1.2.7. Liječenje PTSP-a .....	8
1.3. SHIZOFRENIJA .....	9
1.3.1. Uvodni osvrt .....	9
1.3.2. Epidemiologija shizofrenije .....	9
1.3.3. Etiologija shizofrenije .....	10
1.3.4. Klinička slika shizofrenije .....	10
1.3.5. Dijagnoza shizofrenije .....	12
1.3.6. Liječenje shizofrenije .....	12
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	14
3. METODE .....	16
4. REZULTATI PREGLEDA LITERATURE .....	18
4.1. Prikaz rezultata istraživanja o poremećajima spavanja u oboljelih od PTSP-a .....	19
4.2 Prikaz rezultata istraživanja o poremećajima spavanja u oboljelih od shizofrenije .....	27
5. RASPRAVA .....	33
6. ZAKLJUČAK .....	36
7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....	38
8. SAŽETAK .....	51
9. SUMMARY .....	53
10. ŽIVOTOPIS .....	55



## **1.1. SPAVANJE**

### **1.1.1. Uvodni osvrt**

Spavanje je univerzalna potreba svih viših oblika života, uključujući ljude i čija odsutnost ima ozbiljne posljedice. Unatoč činjenici da ljudi otprilike trećinu svog života provedu spavajući, znanost još uvijek nije dokučila koja je prava svrha spavanja (1). Postoje, dakako, različite teorije o mogućim funkcijama spavanja. Primjerice, teorija revitalizacije smatra da se tijelo revitalizira u stanju spavanja, možda je spavanje prijeko potrebno da bi se mozak „reprogramirao“, ili možda omogućuje tijelu da se, „poput baterije, opet napuni“ (2). Druge teorije smatraju da je spavanje vrijeme štednje energije ili smatraju da spavanje ima adaptivnu funkciju u promicanju preživljavanja (1). Potreba za spavanjem varira ovisno o dobi- ukupno vrijeme spavanja smanjuje se s dobi, i varira individualno, od osobe do osobe. Odrasle osobe prosječno spavaju 7.5 do 8 sati svake noći. Primarni alat za procjenu spavanja u laboratoriju za kliničke i istraživačke svrhe je cjelonoćna polisomnografija, tijekom koje se snima veći broj fizioloških varijabli tijekom spavanja. Cjelonoćna polisomnografija uključuje minimalno istodobno registriranje elektroencefalograma (EEG-a), elektrookulograma (EOG-a) i elektromiograma (EMG-a). Vješta analiza tih zapisa omogućuje posve egzaktnu kategorizaciju spavanja u zasebne stadije spavanja.

### **1.1.2. Arhitektura spavanja**

Arhitektura spavanja odnosi se na temeljnu strukturnu organizaciju normalnog spavanja. Postoje dvije vrste spavanja: spavanje bez brzih pokreta očiju, (engl. non –rapid eye movement, non-REM) i spavanje s brzim pokretima očiju, (engl. rapid eye movement, REM).

Non-REM spavanje ili ortodoksno spavanje, čini oko 75 do 80 % ukupnog vremena provedenog u spavanju, a dijeli se u stadije 1, 2, 3 i 4 (3), odnosno prema novoj klasifikaciji Američkog udruženja za medicinu spavanja (American Academy of Sleep Medicine, AASM) u tri stadija (4). Svaki stadij ima jedinstvene značajke, uključujući varijacije u obrascima moždanih valova, pokreta očiju i mišićnog tonusa (3).

Stadij 1 je tipičan prijelaz iz budnosti u spavanje, što se elektroencefalografski registrira kao prijelaz alfa valova, frekvencije 8-12 Hz , (alfa valovi su povezani s budnim opuštenim stanjem) na theta valove, frekvencije 4-7 Hz. Javljaju se povremeni polagani pokreti očiju, smanjuje se mišićni tonus, a mogu se pojaviti i trzajevi udova i tijela tzv. hipnički mioklonus ili mioklonus pri usnivanju. Osobu je lako probuditi iz stadija 1 koji obično traje 1-7 minuta, što čini 2-5% ukupnog spavanja (5, 3, 6) .

Stadij 2 traje oko 10-25 minuta u inicijalnom ciklusu i produljuje se sa svakim uzastopnim ciklusom; čini 45-55% od ukupnog spavanja. Karakteriziran je prestankom kretnji očiju, mišići su opušteni, EEG pokazuje theta aktivnost te prisutnost vretena spavanja (engl. sleep spindles). Vretena spavanja su kratka, vretenasto oblikovana izbijanja alfa valova koja se pojavljuju periodično. Druga značajka stadija 2 jesu K-kompleksi – demarkirani, negativni oštri valovi (3, 5). Pretpostavlja se da su vretena spavanja važna za memorijsku konsolidaciju (7). U stadiju 2 osoba zahtijeva intenzivnije poticaje nego u stadiju 1 kako bi se probudila (3). Stadij 3 spavanja, sporovalno spavanje, (engl. slow-wave sleep, SWS), deltavalno spavanje ili duboko spavanje, čini 3-15% ukupnog spavanja. Karakteriziran je pojavom sporih delta valova, frekvencije 0,5-2 Hz. Većinom se javlja u prvoj trećini spavanja (4).

REM spavanje ili paradokсно spavanje čini 20-25% ukupnog spavanja. Nastupa nakon Non-REM spavanja, obično nakon 70-90 minuta od početka spavanja (6). Vrijeme od početka spavanja (tj. stadija 1) do pojave prvog REM spavanja naziva se REM latencija, i ona je dijagnostički važna. REM latenciju kraću od 60 minuta u odrasle osobe treba smatrati neuobičajeno kratkom i može upućivati na neke psihijatrijske poremećaje, primjerice teži afektivni poremećaj, shizofreniju (1). REM spavanje je karakterizirano desinkroniziranom moždanom aktivnošću, EEG bilježi moždane valove nalik onima koji se pojavljuju u budnom stanju (beta valovi), (otuda i naziv za REM spavanje paradokсно spavanje jer je paradokсно da osoba spava unatoč značajnoj aktivnosti mozga), nizovima brzih pokreta očiju, iregularnošću frekvencije disanja i srca (disanje postaje ubrzano, nepravilno, krvni tlak raste) i mišićnom atonijom (zbog prolazne paralize svih voljnih mišića osim vanjskih očnih mišića i dijafragme). REM spavanje je obično povezano sa sanjanjem. Oko 80% prisjećanja snova javlja se nakon buđenja iz REM spavanja (3, 5, 6, 8).

#### Ciklusi spavanja

Tijekom razdoblja spavanja, Non-REM i REM stadiji spavanja izmjenjuju se ciklički, po tipičnom obrascu. Potpun period od stadija 1-3 i REM spavanja smatra se ciklusom spavanja (1). Dakle, ciklus spavanja počinje s kratkim Non-REM stadijem 1, napreduje kroz stadij 2, nakon čega slijedi stadij 3, a zatim REM. REM razdoblja obično završavaju kratkom pobuđenošću i/ili ponovnim prijelazom u stadij 2 spavanja (1). Četiri do pet ciklusa pojaviti će se tijekom tipičnog spavanja od 8 sati. Prosječna duljina prvog Non-REM-REM ciklusa je 70-100 minuta. Drugi i kasniji ciklusi su dugotrajniji, otprilike 90-120 minuta.

Kako se s napredovanjem spavanja tijekom noći ciklusi ponavljaju, u normalnih odraslih osoba, u svakom uzastopnom ciklusu produljuje se REM spavanje te je najdulje u posljednjoj trećini noći, produljuje se stadij 2 Non-REM-a, dok se stadij 3 Non-REM-a

skraćuje, ponekad može u potpunosti izostati u nastavku spavanja (5,3).

### **1.1.3. Regulacija spavanja**

Regulacija spavanja i budnosti može se objasniti s dva modela koji obuhvaćaju homeostatski proces i cirkadijani proces. Homeostatski proces regulira „potrebu za spavanjem“ koja se povećava tijekom budnosti i troši se tijekom spavanja (10). Od trenutka kad se probudimo, homeostatski „pogon“ za spavanje se akumulira dosežući svoj maksimum u kasnu večer (kad većina osoba zaspi), smanjuje se tijekom spavanja te potpuno nestaje do trenutka buđenja. Medijator homeostatskog procesa je, pretpostavlja se, adenzin, endogeni somnogen, izravni inhibitor neurona koji promoviraju budnost. Adenzini koji se stvaraju i povećavaju tijekom budnosti, rastvaraju se tijekom spavanja. Dok god smo budni, razina adenozina u krvi se povećava kontinuirano rezultirajući povećanom potrebom za spavanjem. Obrnuto, tijekom spavanja razina adenozina se smanjuje i na taj je način smanjena potreba za spavanjem. Antagonisti adenozinskih receptora, primjerice kofein, ometaju spavanje (9). Cirkadijani proces opisuje unutarnju (intrinzičnu) cirkadijanu sinkronizaciju tjelesnih funkcija sa svijetlo- tama ciklusom, odnosno ciklusom dan - noć (10). Uredan obrazac povezanosti budnosti i spavanja s ciklusom dana i noći kontrolira mala skupina stanica u hipotalamusu upravo iznad optičke hijazme pod nazivom suprahijazmatska jezgra (nucleus suprachiasmaticus, SCN- endogeni biološki sat), a radi pod utjecajem svjetlosno- hormonskih podražaja. U ljudi ima ritam tek nešto sporiji od dana, ali je obično „baždaren“ ulaznim informacijama iz oka koje govore kada je dan, a kada noć. Drugim riječima, endogeni ritmovi imaju tendenciju postupnog otklona od egzogenog (geofizičkog) ciklusa, tj. endogeni biološki sat ne pokazuje točno 24 sata, nego ima slobodni ritam od otprilike 24 sata i 30 minuta te ga stoga svakog dana treba iznova podesiti (resetirati) kako ne bismo dospjeli u raskorak s okolnim svijetom. Izvanjski čimbenik koji usklađuje biološki sat s okolnim svijetom je tzv. Zeitgeber (dosl. davatelj vremena). Dominantni Zeitgeber je svjetlost. Primarna stimulacija biološkog sata svjetlom dolazi s mrežnice oka, tj. glavni aferentni put je retinosuprahijazmatski trakt, a eferentni put SCN- pinealni trakt. Pinealna žlijezda, epifiza, izlučuje melatonin, hormon spavanja, koji pokazuje recipročnost u izlučivanju s dnevnim svjetlom, tj. najjače se izlučuje u večernjim satima, sat dva prije spavanja, korelirajući s porastom težnje za spavanjem (9).

## **1.2. POSTTRAUMATSKI STRESNI POREMEĆAJ**

### **1.2.1. Uvodni osvrt**

Posttraumatski stresni poremećaj (PTSP) je jedinstven poremećaj u psihijatriji jer je za njegov nastanak neophodan vanjski uzrok u obliku traume koja uključuje izravnu životnu ugroženost (11). Nastaje kao odgođeni ili produljeni odgovor na stresni događaj ili situaciju iznimno jake ugroženost ili katastrofalne prirode koja može izazvati sveprožimajuću uznemirenost kod gotovo svake osobe (12). Vrste stresora ili traumatskih događaja koji mogu dovesti do razvoja PTSP-a su: ratne traume, zatočeništvo, silovanje, kriminalni napadi, prirodne katastrofe, prometne nesreće itd.

Ako osoba ne posjeduje adekvatne resurse za nošenje s tim događajima, postoji mogućnost razvijanja PTSP-a. Reakcije na traumatske događaje poznate su stoljećima, iako su se njihovi opisi i tumačenja s vremenom mijenjali. Pojam PTSP-a prvi put se pojavljuje 1980. godine u trećem izdanju Dijagnostičkog i statističkog priručnika za mentalne poremećaje (DSM-III) Američke psihijatrijske udruge (12). Klasifikacija Svjetske zdravstvene organizacije uvodi dijagnozu PTSP-a tek 1992. godine u desetu reviziju Međunarodne klasifikacije bolesti (MKB-10) (13). PTSP F43.1 je prema MKB-10 svrstan pod kategoriju reakcija na teški stres i poremećaje prilagođavanja, a prema najnovijoj reviziji Dijagnostičkog i statističkog priručnika za mentalne bolesti (DSM-V) u skupinu poremećaja povezanih s traumom i stresom. Iako obuhvaćaju različite simptome, ovoj je skupini poremećaja zajednička izloženost traumatskom događaju / ima, kao eksplicitni dijagnostički kriterij (14).

### **1.2.2. Epidemiologija PTSP-a**

Epidemiološki podaci o prevalenciji PTSP-a vrlo su različiti. Kreću se od 1 do 14% u neselektivnoj populaciji, ovisno o metodama prikupljanja podataka, a u visoko traumatiziranim populacijama (elementarne nepogode, postratna stanja i sl.) preko 50%. Procjenjuje se da u Hrvatskoj od PTSP-a pati više od 20% ratnih veterana koji su izravne žrtve proživljenih traumatskih događaja u Domovinskom ratu (15).

### **1.2.3. Etiologija PTSP-a**

Etiologija PTSP-a je multikauzalna i kompleksna (16). Budući da i uz istu vrstu i intenzitet traume ne razvijaju sve traumatizirane osobe PTSP, već samo dio njih, očito je da uz sam traumatski događaj postoje čimbenici koji pogoduju nastanku PTSP-a, a i oni koji štite osobu od njegova razvoja. Rizični čimbenici za nastanak PTSP-a mogu se podijeliti u pretraumatske, peritraumatske i posttraumatske (17,18).

- Pretraumatski čimbenici su raniji psihički poremećaji, ženski spol, ličnost, niži socioekonomski status i stupanj obrazovanja, niže intelektualno funkcioniranje, etničke manjine, prijašnje traumatsko iskustvo uključujući i traumu u djetinjstvu te psihički poremećaji u obiteljskoj anamnezi (19,20).

- Peritraumatski čimbenici obuhvaćaju intenzitet traume, percipiranu prijetnju za vlastiti život, doživljaj gubitka kontrole nad sobom ili događajima oko sebe, peritraumatske emocije, krivnju i peritraumatsku disocijaciju (21).

- Posttraumatski čimbenici su manjak socijalne potpore, zlouporaba sredstava ovisnosti i kasniji životni stresori.

#### Zaštitni čimbenici – otpornost

Otpornost se odnosi na sposobnost uspješnog suočavanja, prevladavanja i prilagodbe unatoč traumatskim iskustvima. Zaštitni čimbenici su viša inteligencija- povezana je s kognitivnim priradama traumatskih iskustava, unutarnji lokus kontrole-osobe s unutarnjim lokusom općenito se bolje prilagođavaju u odnosu na osobe s vanjskim lokusom kontrole, visoka razina ego otpornosti, ekstroverzija, optimizam, fleksibilnost, altruistično i prosocijalno ponašanje, kapacitet za pronalaženje smisla u životu (17).

#### 1.2.4. Klinička slika PTSP-a

Simptomi PTSP-a mogu se razviti odmah ili ubrzo nakon doživljenog traumatskog događaja, ali se mogu javiti i kasnije , nakon nekoliko mjeseci ili čak i više godina nakon traume (17). Obično se razvijaju unutar 6 mjeseci od doživljene traume.

Tri su skupine tipičnih simptoma:

- ponovno proživljavanje traume
- uporno izbjegavanje svega što podsjeća na traumu ili otupjelost opće reaktivnosti
- trajni simptomi pojačane pobuđenosti (22).

Ponovno proživljavanje traume odnosi se na nevoljno proživljavanje traumatskog događaja kroz ponavljajuća, intruzivna i mučna sjećanja na traumatski događaj, kroz košmarne snove, **noćne more povezane s traumatskim događajem**, kroz ponovna doživljavanja traumatskog događaja, flash back epizode- iznenadni osjećaj kao da se traumatski događaj zbiva „ ovoga“ trenutka. Izbjegavanje svega što podsjeća na traumu ili psihička otupjelost očituje se kroz stalno izbjegavanje misli, osjećaja, razgovora, aktivnosti ili situacija koje podsjećaju na traumu, psihogenu amneziju, odnosno gubitak sjećanja za neke aspekte traumatskog događaja,



smanjeno zanimanje za važne aktivnosti, osjećaj otuđenosti i odvojenosti od drugih, nesposobnost doživljavanja nekih emocija, npr. ljubavi i osjećaj uskraćene budućnosti.

Simptomi pojačane pobuđenosti očituju se kroz **poremećaje spavanja ( otežano usnivanje i održavanje spavanja)**, iritabilnost i izljeve bijesa, samodestruktivno ponašanje, hipervigilnost, reakcije pretjeranog straha, otežanu koncentraciju, otežano socijalno, radno, normalno funkcioniranje općenito (12,15, 17, 22).

#### **1.2.5. PTSP i komorbiditet**

PTSP se može javiti kao jedini poremećaj kod neke osobe, no češće se javlja u komorbiditetu s drugim poremećajima (12). Prema nekim autorima, 80% osoba s dijagnosticiranim PTSP-om zadovoljava kriterije za još jednu ili dvije dijagnoze (12,17). Najčešći poremećaji koji se pojavljuju uz PTSP su veliki depresivni poremećaj, anksiozni poremećaj, panični poremećaj, ovisnost o alkoholu, ovisnost o psihoaktivnim tvarima, poremećaji ličnosti, razne fobije, somatizacija (12).

#### **1.2.6. Dijagnoza PTSP-a**

Za postavljanje dijagnoze PTSP-a u Hrvatskoj se u svakodnevnoj kliničkoj praksi koriste dijagnostički kriteriji prema MKB-10, dok se u svrhu znanstvenih istraživanja koriste kriteriji iz DSM-IV i DSM-IV-TR (23, 39). Iako se kriteriji u mnogočemu podudaraju, prisutne su i bitne razlike koje mogu voditi do poteškoća u postavljanju dijagnoze. Prema kriterijima DSM-IV i DSM-IV-TR prethodno navedena klinička slika mora trajati najmanje mjesec dana te mora izazvati značajne smetnje ili oštećenje u socijalnom, radnom i drugim oblicima funkcioniranja oboljele osobe, a razlikuje se akutni PTSP ako simptomi traju kraće od 3 mjeseca, kronični PTSP ako simptomi traju 3 ili više mjeseci te PTSP s odgođenim početkom ako se simptomi pojave nakon više od 6 mjeseci od traumatskog događaja (15,17).

Da bi se postavila dijagnoza PTSP-a prema dijagnostičkim kriterijima MKB-10, potrebno je zadovoljiti uvjet da se poremećaj razvio unutar 6 mjeseci od izloženosti traumatskom događaju. Ti kriteriji onemogućuju postavljanje dijagnoze PTSP-a s odgođenim početkom s obzirom da se prema njima poremećaj mora pojaviti unutar 6 mjeseci od traumatskog događaja (13). Nije posve jasno definiran ni pojam kroničnosti, pa stoga postoje poteškoće u postavljanju dijagnoze kroničnog PTSP-a.

U dijagnostici PTSP-a koriste se i razni strukturirani intervjui te upitnici i skale za mjerenje intenziteta simptoma i intenziteta traumatskih događaja (17).

### **1.2.7. Liječenje PTSP-a**

Liječenje PTSP-a je vrlo kompleksno. Općenito, može se reći da je na ovom području s jedne strane malo kliničkih studija, a s druge strane PTSP predstavlja heterogeni poremećaj s obzirom na vrstu traume (PTSP u ratnih veterana i civilni PTSP), kao i s obzirom na čest komorbiditet, što sve otežava liječenje (24). Liječenje treba prilagoditi pojedincu kombiniranjem psihoterapijskih, psihofarmakoloških i psihosocijalnih metoda (12).

Još uvijek nema univerzalno preporučljivog modela ili psihoterapijske tehnike liječenja PTSP-a (12), no svi programi imaju isti cilj: nastoje pomoći žrtvi da okonča reakcije na stres, stekne perspektivu te se vrati konstruktivnom životu (25).

Psihofarmakoterapija; terapija je uvijek simptomatska (usmjerena na vodeće simptome kod pojedine osobe). Lijekovima prvog izbora smatraju se selektivni inhibitori ponovne pohrane serotonina, SSRI antidepressivi (prema engl. selective serotonin reuptake inhibitors): sertralin, paroksetin, fluvoxamin, fluoksetin, citalopram, escitalopram, te su ujedno i najpropisivaniji lijekovi u ovoj indikaciji (26). Međutim, postavlja se pitanje njihove učinkovitosti kod ratnog PTSP-a (24); slabije su učinkoviti kod ratnog PTSP-a (27). U liječenju PTSP-a također su se učinkovitim pokazali i venlafaksin – inhibitor ponovne pohrane serotonina i noradrenalina-SNRI, i mirtazapin – noradrenergički i specifični serotoninergički antidepressiv-NaSSA (27). Stariji lijekovi, kao što su triciklički antidepressivi i inhibitori monoaminoooksidaze, također su učinkoviti u liječenju PTSP-a, no zbog nepovoljnijeg profila nuspojava spadaju u lijekove drugog izbora (28). Osim antidepressiva, koji su jedina skupina lijekova odobrena u liječenju PTSP-a, također se primjenjuju benzodiazepini, stabilizatori raspoloženja, antipsihotici nove generacije te antiadrenergički lijekovi (26).

## **1.3. SHIZOFRENIJA**

### **1.3.1. Uvodni osvrt**

Shizofrenija je teška duševna bolest nedovoljno razjašnjene etiologije, karakterizirana poremećajima opažanja, mišljenja, afekta i kognitivnih funkcija. Bolest obično počinje u adolescenciji ili mlađoj odrasloj dobi, no može se javiti i u kasnijoj životnoj dobi, a podjednako zahvaća muškarce i žene. Iako je terminom shizofrenija obuhvaćena relativno heterogena grupa kliničkih oblika bolesti, ipak je, u većini slučajeva, shizofrenija kronična bolest intermitentnog tijeka u kojemu se izmjenjuju akutne epizode i djelomične ili potpune remisije. Prodromalni stadij, koji prethodi prvoj akutnoj, psihotičnoj, epizodi, može trajati mjesecima ili godinama prije razvoja bolesti. Svaka nova epizoda bolesti donosi i daljnju deterioraciju bolesnikovog stanja, sve do kasnijih stadija bolesti koje karakterizira predominacija negativnih i kognitivnih simptoma.

Naziv shizofrenija uveo je u medicinsku literaturu 1911. godine švicarski psihijatar Eugen Bleuler zamjenivši raniji naziv te bolesti koja se po njemačkom psihijatru Emilu Kraepelinu nazivala „dementia praecox“. Termin shizofrenija je složenica od grčkih riječi „schizo“=rascjep i „phren“=razum, što odražava rascjep između mišljenja (kognicije) s jedne strane i osjećaja, ponašanja i volje s druge strane (29, 30).

### **1.3.2. Epidemiologija shizofrenije**

Prosječan životni rizik za shizofreniju u općoj populaciji je 1%. Stopa prevalencije shizofrenije u svijetu kreće se, prema većini studija, između 3 i 10 na 1000 stanovnika tijekom jednogodišnjeg razdoblja, a u Hrvatskoj iznosi 3,94/1000 (31, 32). Epidemiološki podaci pokazuju da je shizofrenija češća u shizofrenih srodnika i da je posebice česta u jednojajčanih blizanaca. Međutim, ni kod njih nije pojavljivanje bolesti stopostotno, što isključuje mogućnost da je samo genetski determinirana (33). Shizofreni bolesnici umiru ranije od prosjeka određene populacije, razlog čemu je u razmjerno velikom broju suicida u shizofrenoj populaciji, ali i lošijem liječenju komorbidnih stanja. Oko 10-20% shizofrenih bolesnika život okonča samoubojstvom (34). Prevalencija pušenja kod oboljelih od shizofrenije daleko je najveća u odnosu na druge psihijatrijske poremećaje. Prema nekim istraživanjima taj postotak se penje i do 90 % (35). Kao razlog visoke učestalosti pušenja drži se njegov učinak na aktivnost dopamina u vidu povećanja aktivnosti dopaminskog sustava, što ima stimulativni učinak na raspoloženje i ponašanje. Pušenje je snažan induktor skupine enzima citokroma P450 (CYP), povećava aktivnost u sustavu enzima citokroma CYP 1A2, koji metaboliziraju

antipsihotike, smanjujući tako koncentraciju antipsihotika. Stoga su u pušača potrebne veće doze antipsihotika u odnosu na nepušače, a u slučaju prestanka pušenja potrebno je smanjiti dozu lijeka (36).

### **1.3.3. Etiologija shizofrenije**

Brojne su teorije koje pokušavaju objasniti uzrok nastanka shizofrenije, od onih koje pretpostavljaju međudjelovanje genetskih i okolinskih čimbenika, preko neurorazvojne teorije, neurodegenerativne teorije, do mnoštva, neurokemijskih, neurotransmitorskih, teorija. Međutim, etiologija shizofrenije je još uvijek nedovoljno razjašnjena i smatra se da je multikauzalno determinirana (30).

### **1.3.4. Klinička slika shizofrenije**

Početak bolesti može biti akutan, s pozitivnim simptomima koji se jasno manifestiraju i čine prekretnicu u dotadašnjem ponašanju i funkcioniranju, no obično je postupan, ušuljavajući, pa se najraniji simptomi bolesti pojavljuju mjesecima pa i godinama prije floridnih psihotičnih simptoma, u prodromalnoj fazi bolesti. Simptomi prodromalne faze su nespecifični npr. promjene u ponašanju, bolesnik se počinje povlačiti i zatvarati u sebe, postaje nezainteresiran za okolinu pa čak i za sebe, zanemaruje osobnu higijenu, počinje zakazivati na planu socijalnog i radnog funkcioniranja, poremećaji spavanja- mijenja dan za noć tj. cijelu noć je budan, provodi je pušeći i slušajući glazbu, a danju je u krevetu, nedostatak motivacije, iritabilnost, hostilnost, sumnjičavost, bizarne ideje. Prodromalni stadij se najčešće može odrediti retrospektivno, nakon postavljanja dijagnoze.

Simptomi shizofrenije mogu se podijeliti na pozitivne, negativne, afektivne i kognitivne. Pozitivni (psihotični) simptomi su sumanute ideje, halucinacije, poremećaji mišljenja i dezorganizirano ponašanje. Sumanute ideje su lažna uvjerenja, zablude nastale na nerealnoj osnovi, nepristupačne logičkoj korekciji. Najčešće su ideje odnosa – bolesnik vjeruje da se ponašanje ljudi, tekstovi novina, knjiga, TV program i sl. odnose na njega, ideje kontrole, nametanja i/ili oduzimanja misli -bolesnik je uvjeren da mu drugi mogu čitati misli i kontrolirati ih, ideje proganjanja, persekutorne ideje- bolesnik je uvjeren da ga netko slijedi, sprema urotu protiv njega. Halucinacije, obmane osjetila kod kojih ne postoji stvarni podražaj, vrlo su česte u shizofreniji. Mogu biti slušne, vidne, olfaktorne, gustatorne, taktilne, cenestetske. Najtipičnije za shizofreniju su kompleksne slušne halucinacije – glasovi koji

međusobno razgovaraju ili komentiraju bolesnikovo ponašanje, daju mu savjete ili ga kritiziraju, a često mu i izdaju zapovijedi- imperativne halucinacije.

Poremećaji mišljenja dijele se na formalne i sadržajne. Formalni poremećaj mišljenja je poremećaj misaonog tijeka. Za shizofreniju je najtipičnije disocirano mišljenje- prekid asocijacija, pa se govor bolesnika sastoji od niza fragmenata bez ikakve međusobne veze „salata od riječi“. Sadržajni poremećaji mišljenja odnose se na sumanute ideje.

Dezorganizirano ponašanje može se manifestirati kao regresivno, djetinjasto ponašanje, agitacija, hostilnost, poremećaj kontrole impulsa. Ekstreman oblik poremećenog ponašanja je katatono ponašanje - zauzimanje neprirodnog položaja tijela, nereagiranje na vanjske podražaje, voštana savitljivost, negativizam, stupor ili nesvršishodna pretjerana i iscrpljujuća motorička aktivnost (30).

Negativni (deficitarni) simptomi shizofrenije u svojoj su kliničkoj prezentaciji manje dramatični nego pozitivni simptomi, no upravo oni (uz kognitivne) determiniraju funkcioniranje bolesnika i ishod bolesti. Za razliku od pozitivnih simptoma koji imaju epizodičan tijek i obično dobro odgovaraju na terapiju antipsihoticima, negativni simptomi su dugotrajni i slabije reagiraju na terapiju.

Primarni negativni simptomi intrinzični su aspekt shizofrenije, a čine ih:

afektivna (osjećajna) zaravnjenost (smanjen opseg i intenzitet emocionalne ekspresije), apatija, alogija (smanjena produkcija misli i govora), poremećaj pažnje, avolicija (reducirano smisleno, k cilju usmjereno ponašanje), socijalno povlačenje, anhedonija (nesposobnost doživljavanja zadovoljstva).

Sekundarni negativni simptomi mogu biti odraz pozitivnih simptoma (pa su s njima i vremenski povezani), mogu biti nuspojava antipsihotika ili odraz institucionalizacije odnosno socijalne izolacije nametnute stigmom shizofrene bolesti.

Klinička ekspresija primarnih i sekundarnih negativnih simptoma ista je, usprkos njihovoj različitoj etiologiji (37). Afektivni simptomi su dosta upadljivi; uključuju zaravnjen afekt predstavljen nemogućnošću izražavanja emocija, neadekvatnom facijalnom ekspresijom, izostankom ili neadekvatnim afektivnim odgovorom, depresivno raspoloženje, anksioznost, osjećaj krivnje, napetost, iritabilnost, zabrinutost.

Kognitivni simptomi podrazumijevaju smetnje pažnje, pamćenja, učenja i apstraktnog mišljenja te oštećenja izvršnog funkcioniranja. Smatra se da su upravo kognitivni simptomi glavna determinanta opće disfunkcionalnosti shizofrenih bolesnika u svakodnevnom životu (30).

### **1.3.5. Dijagnoza shizofrenije**

Dijagnoza shizofrenije postavlja se na temelju dogovorenih dijagnostičkih kriterija navedenih u 10. reviziji Međunarodne klasifikacije bolesti - MKB-10 (38) i 4. izdanju Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje Američkog psihijatrijskog udruženja- DSM-IV-TR (39).

U uporabi je veći broj strukturiranih psihijatrijskih intervjua, mjernih tj. dijagnostičkih skala, koje slijedeći odgovarajuće kriterije zadane u postojećim klasifikacijama, pomažu pri postavljanju dijagnoze.

### **1.3.6. Liječenje shizofrenije**

Liječenje shizofrenije obuhvaća integrativnu primjenu biološke terapije (koja se sastoji od psihofarmakoterapije i elektrostimulativne terapije), psihoterapijskih i psihosocijalnih intervencija.

Primjena antipsihotika je temelj liječenja shizofrenije. Svi antipsihotici su antagonisti dopaminskih D2 receptora, a međusobno se razlikuju prema intenzitetu blokade D2 receptora, brzini disocijacije sa D2 receptora i prema afinitetu spram drugih sustava (serotoninski, kolinergički, adrenergički, histaminski, GABAergički i ostali).

U svakodnevnoj kliničkoj praksi najčešća je podjela antipsihotika na „stare“, „tipične“, klasične ili konvencionalne ili antipsihotike prve generacije te atipične antipsihotike, „novije“, „nove antipsihotike“, antipsihotike druge i treće generacije.

Klasični antipsihotici ili antipsihotici prve generacije (npr. klorpromazin, promazin, haloperidol, flufenazin ) čiji se učinak temelji primarno na blokadi dopaminskih D2 receptora, uspješno djeluju na pozitivne simptome, ali često uzrokuju vrlo neugodne ekstrapiramidne nuspojave: ekstrapiramidni sindrom koji se sastoji od parkinsonizma (rigor, tremor i bradikinezija), akatizije- neodoljive potrebe za stalnim kretanjem i akutnih distoničnih reakcija, zatim tardivna diskinezija- stereotipni pokreti jezika, čeljusti, usana. Nadalje, uzrokuju hiperprolaktinemiju te posljedično galaktoreju i amenoreju. Također, smatra se da uzrokuju kognitivna oštećenja te da nisu učinkoviti u liječenju negativnih simptoma.

Atipični antipsihotici ili antipsihotici druge i treće generacije (npr. olanzapin, risperidon, kvetiapin, ziprasidon) prema mehanizmu djelovanja su serotoninsko-dopaminski antagonisti (SDA), s većim afinitetom za 5-HT<sub>2</sub> receptore u odnosu na D2 receptore, tj. jače blokiraju serotoninske receptore od blokiranja dopaminskih receptora. U usporedbi s klasičnim antipsihoticima, antipsihotici druge i treće generacije imaju širi spektar djelovanja- jednako su učinkoviti u redukciji pozitivnih simptoma kao i klasični antipsihotici, ali znatno bolje djeluju

na negativne i kognitivne simptome od klasičnih antipsihotika. Također, imaju prihvatljiviji profil nuspojava u smislu manje učestalosti ekstrapiramidnih nuspojava kao i hiperprolaktinemije, no uzrokuju drukčije nuspojave, prije svega metaboličke: porast tjelesne težine (kao i klasični antipsihotici), hiperglikemija s mogućim razvojem dijabetesa, hiperlipidemija, povećan rizik od kardiovaskularnih bolesti (40,41).

Nasuprot navedenom, valja naglasiti da u literaturi nema usuglašenosti glede superiornosti atipičnih spram tipičnih antipsihotika i da je još uvijek upitno kojim antipsihoticima dati prednost u liječenju shizofrenije. Naime, rezultati novijih kliničkih ispitivanja pokazuju da antipsihotici druge generacije nemaju prednosti s obzirom na njihovu podnošljivost i učinkovitost u usporedbi s antipsihoticima prve generacije (42). Razvidno je kako će za razrješenje nedoumica s tim u svezi trebati pričekati dodatna istraživanja.

Elektrostimulativna terapija (EST), poznata i kao elektrokonvulzivna terapija, unatoč nedovoljno jasnom mehanizmu djelovanja, stigmatizaciji i kontroverzama koje je prate ( ne samo u općoj populaciji, već i u medicinskim krugovima ), ostaje učinkovita metoda liječenja kod farmakoterapijski rezistentnih shizofrenih bolesnika (43).

Psihoterapijske i psihosocijalne metode liječenja sastavni su i neodvojivi dio liječenja oboljelih od shizofrenije, a ovisno o stanju bolesnika i fazi bolesti mogu biti manje ili više intenzivne.

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**



Cilj ovoga rada je istražiti razlike u spavanju između oboljelih od PTSP-a i oboljelih od shizofrenije.

### **3. METODE**

Pregledni rad nastao je temeljem pretraživanja publicirane literature o poremećajima spavanja u bolesnika s PTSP-om i bolesnika sa shizofrenijom. Korišteni su podaci iz baza podataka Medline, Cochrane te dostupna literatura na hrvatskom jeziku.

#### **4. REZULTATI PREGLEDA LITERATURE**

#### **4.1. Prikaz rezultata istraživanja o poremećajima spavanja u oboljelih od PTSP-a**

Poremećaji spavanja spadaju među najčešće i najtvrdokornije simptome PTSP-a (44). Studije pokazuju da poremećaji spavanja često nastaju akutno po izlaganju traumatskom događaju (45), i da, kad se jednom jave, uglavnom traju dugo što je opservirano u onih koji su preživjeli Drugi svjetski rat, holokaust te u vijetnamskih ratnika (46,47). Rastući broj dokaza sugerira da su poremećaji spavanja temeljna značajka PTSP-a, a ne samo sekundarni simptom, i da poremećaji spavanja mogu biti prediktivni čimbenik za razvoj PTSP-a (48). Studije, također, izvješćuju da u osoba izloženih traumi težina poremećaja spavanja pozitivno korelira s težinom simptoma PTSP-a (49,50). Nadalje, oboljeli od PTSP-a s koegzistirajućim smetnjama spavanja češće imaju lošiji ishod bolesti, dočim terapija usmjerena liječenju poremećaja spavanja može ublažiti i smetnje spavanja i težinu simptoma PTSP-a. Problemi sa spavanjem odražavaju se na dnevno funkcioniranje bolesnika u smislu nemogućnosti zadržavanja odgovarajuće kvalitete budnosti te fizičkog i mentalnog dobrog osjećanja s rezultirajućim sekvelama u obliku otežanog ili oštećenog izvođenja svakodnevnih aktivnosti, te značajno smanjuju kvalitetu života (51). Poremećaji spavanja kod PTSP-a toliko su zastupljeni i važni da ih DSM-IV svrstava u dijagnostičke kriterije za PTSP (23). Najčešći poremećaji spavanja u oboljelih od PTSP-a su subjektivni poremećaji spavanja, nesanica s prevalencijom od 70 do 91% i noćne more kojih prevalencija, prema iz literature dostupnim podacima, varira od 19 do 71% , odnosno od 50 do 90% (52,53,54,46,47,55). U osoba s PTSP-om registrirani su i neki drugi oblici poremećaja spavanja kao što su poremećaji disanja u spavanju (56,57), periodični pokreti udova u spavanju (58). Iako rjeđe opisivana, paraliza spavanja, neugodan osjećaj potpune oduzetosti tijekom buđenja, javlja se češće u osoba s PTSP-om nego u općoj populaciji (53,59).

S obzirom na visoku prevalenciju poremećaja spavanja u osoba s PTSP-om, značajno se povećava svjesnost i interes za ovaj problem u literaturi. Nažalost, postoji relativno malo prospektivnih podataka o ovom problemu.

Poremećaji spavanja koje imaju bolesnici s PTSP-om često se pripisuju PTSP-u. Istraživanja pokazuju da poremećaji spavanja često nastaju akutno po izlaganju traumatskom događaju (45). Slično navedenom, u studiji koju su proveli Babson i Feldner, a koja je revidirala 14 studija, istraživala se vremenska veza između razvoja poremećaja spavanja i izlaganja traumatskom događaju; zaključeno je da je samo izlaganje traumatskom događaju bilo prediktivno za razvoj poremećaja spavanja (54). Neosporno je da je poremećaj spavanja u korelaciji s duljinom izloženosti stresu, intenzitetu i trajanju PTSP-a (60).

S druge strane, studije pokazuju da poremećaji spavanja mogu biti relevantni rani, pretkazujući čimbenik u predviđanju pojave i tijeka PTSP-a. Fragmentirani REM obrasci unutar mjesec dana nakon traume su u svezi s mogućim razvojem PTSP-a (61,62). Studije o pojedincima koji su preživjeli prometne nesreće, uragane i traumatske ozljede sugeriraju da posttraumatski poremećaji spavanja (npr. nesanica, noćne more) mogu predvidjeti oboje, i razvoj PTSP-a i težinu simptoma (48). Nadalje, u medicini spavanja i psihijatrijskoj literaturi postulirana je uzročna uloga poremećaja spavanja, sugerirajući da obrazac spavanja može pridonijeti razvoju PTSP-a (45,54,63). Značajni dokazi ukazuju da stanja koja fragmentiraju normalnu arhitekturu spavanja i kontinuitet spavanja, poglavito poremećaji disanja u spavanju, mogu uzrokovati ili pridonijeti razvoju psihijatrijskih bolesti. U usporedbi s općom populacijom, komorbidni poremećaji disanja u spavanju značajno su češći u bolesnika s PTSP-om (i u civila i u ratnika) (56,57,64). Primjerice, u studiji kojom su obuhvaćene silovane žene s PTSP-om, noćnim morama i insomnijom, utvrđeno je polisomnografski da 41 od 44 bolesnice ima kriterije za poremećaj disanja u spavanju i u polovice njih je dijagnosticirana opstruktivna apneja u spavanju (engl. Obstructive Sleep Apnea, OSA) (57). OSA uzrokuje česta buđenja, fragmentaciju i deprivaciju spavanja te prekomjernu dnevnu pospanost.

Periodični pokreti udova u spavanju (engl. Periodic Limb Movements of Sleep, PLMS), stanje karakterizirano nevoljnim pokretima udova, uglavnom nogu, tijekom spavanja, i koje je često uvelike odgovorno za diskontinuitet spavanja i redukciju kvalitetnoga restitutivnog spavanja, također ima veću prevalenciju u osoba s PTSP-om u odnosu na opću populaciju (58,65). Studija provedena na 25 vijetnamskih ratnih veterana s PTSP-om pokazala je da je njih 66% imalo taj poremećaj – PLMS. (58).

Druga studija s dvadeset jednim vijetnamskim ratnim veteranom s PTSP-om i osam kontrolnih ispitanika, pokazala je da je 33% onih s PTSP-om imalo klinički značajan poremećaj (periodični pokreti udova u spavanju) u odnosu na ni jednog ispitanika iz kontrolne skupine (60).

Unatoč navedenim dokazima, učinak promjena arhitekture spavanja, REM obrazaca i noćnih buđenja kao potencijalnih mehanizama za razvoj PTSP-a ostaje kontroverzan. Protuslovni su, također, i rezultati istraživanja o mogućem utjecaju, uz PTSP postojećih komorbiditeta na razvoj poremećaja spavanja. Analizirajući 6 studija polisomnografskog ispitivanja u bolesnika s PTSP-om, Pillar i suradnici zamjećuju obrasce promjena učinkovitosti spavanja, latencije spavanja, REM latencije i REM gustoće te zaključuju da komorbidne psihijatrijske bolesti, posebice depresija i anksioznost igraju potencijalno

značajnu ulogu u diskrepanciji između bolesnika s PTSP-om i kontrolne skupine (66). Slično tomu, De Viva i suradnici navode da komorbiditetna depresija ima veliki učinak na insomniju, noseći 2.53 puta veći rizik u onih s PTSP-om (67). Međutim, Belleville i suradnici, u studiji koja je uključila 92 bolesnika s PTSP-om, utvrđuju da su teškoće spavanja pozitivno korelirale s povećanjem težine simptoma PTSP-a i percipiranog mentalnog zdravlja, neovisno o psihijatrijskim komorbiditetima, abuzusu droga i lijekova (68). Rasprava se među znanstvenicima nastavlja oko toga jesu li smetnje spavanja glavno obilježje PTSP-a, potencijalni etiološki čimbenik ili jedan od brojnih rezultirajućih simptoma, što implicira potrebu za daljnjim istraživanjima kako bi se razjasnio smjer uzročno posljedične veze.

Prema kriterijima DSM-IV poremećaji spavanja sastavni su dio PTSP-a, a sastoje se od ponavljanja traumatskog iskustva (noćne more, kriterij B) i stanja pojačane budnosti (teškoće inicijacije i održavanja spavanja, kriterij D) (23).

#### ***Noćne more (incubus, succubus)***

Noćne more, fenomeni iz skupine parasomnija vezanih uz REM stadij spavanja, teški su, zastrašujući, snovi u kojima neugodan vizualni sadržaj, koji je često gotovo potpuno točna preslika traumatskog događaja i pratećih emocija, uzrokuje buđenje, i koji su nerijetko praćeni strahom i osjećajem opresije, koja ostavlja dojam teškog disanja (69). Neke studije pokazuju da čak 50% posttraumatskih snova sadrži točnu repliku traumatskog događaja (70). Podaci o prevalenciji noćnih mora kod oboljelih od PTSP-a značajno variraju, od studije do studije, i kreću se od 19 do 71% (55), odnosno od 50 do 90% u epidemiološkim studijama koje su dulje trajale (46,47). Razlike u rezultatima studija o prevalenciji noćnih mora mogu se pripisati razlikama u stupnju izraženosti PTSP-a, intenzitetu i trajanju traumatskog događaja, vremenu provođenja i duljini trajanja samog istraživanja, ali i činjenici da se radi isključivo o subjektivnom iskazu bolesnika, a s tim u svezi ne može se isključiti ni mogućnost agravacije i simulacije u cilju ostvarivanja sekundarne dobiti. Ne postoji, naime, način na koji bi se prisutnost noćnih mora mogla objektivizirati, jer je nemoguće „dekodirati“ san, doznati o sadržaju sna, osim da se pita osobu koja sanja. Studije sugeriraju da je pojava noćnih mora u izravnoj korelaciji sa stresom i traumatskim događajima. Izlaganje ratnim aktivnostima u uskoj je svezi s izvješćima o noćnim morama; učestalost noćnih mora snažno je povezana s izloženosti traumama ratnih zona (46). Nadalje, studije pokazuju da 4 do 10% opće populacije povremeno doživljava noćne more. Međutim, patogeneza noćnih mora, kao i razlika između netraumatskih i posttraumatskih noćnih mora, za sada, ostaje nerazjašnjena (71). U svakom slučaju, noćne more su bitno obilježje PTSP-a i često dovode do daljnjih poremećaja spavanja. Rekurentne noćne more mogu interferirati s obrascima spavanja i uzrokovati

nesanicu. Naime, zbog straha od ponovljenih noćnih mora neke osobe razviju strah od usnivanja te si tako prouzrokuju nesanicu.

### ***Nesanica (insomnia)***

Nesanica (teškoće usnivanja kao i teškoće održavanja spavanja) je, kao najčešći poremećaj spavanja uopće, problem kod većine bolesnika s PTSP-om (52,54). Studije pokazuju da 70 - 91% bolesnika s PTSP-om pati od nesanice (55). Svi simptomi pojačane pobuđenosti kod PTSP-a, pa prema tome i nesanica, imaju jedinstvenu podlogu u, za PTSP karakterističnim neuroendokrinološkim promjenama, pretpostavka je od koje polaze brojna istraživanja. Istraživanja su dosljedna u tome da su za PTSP karakteristični hiperaktivan noradrenergički sustav (72,73,74), i hipokortizolemija (75,76,77), (premda nalazi o hipokortizolemiji nisu posve sukladni jer neke studije nalaze povećanu ili nepromijenjenu razinu kortizola kod bolesnika s PTSP-om) (78,79). Naime, trauma oštećuje noradrenergički sustav, povećavajući razinu noradrenalina te se zbog ekscitativnog oslobađanja noradrenalina javlja hiperekscitacija organizma (72). Noradrenalin se smatra jednim od ključnih „prekidača“ između stanja spavanja i budnosti (80). Nadalje, povezuje se s autonomnim odgovorom na stres, kao i „utvrđivanjem“ memorije za stresne događaje te pojačanom budnošću (81). Mnoštvo je dokaza da ja kod PTSP-a poremećena funkcija HHA osovine (hipotalamo-hipofizno-adrenalna osovina). Poznato je da je stres, općenito, povezan s pojačanom aktivnošću HHA osovine te s porastom razine kortizola (82). No, kod PTSP-a dolazi do sloma ovog sustava, sloma HHA osi (83), odnosno do iscrpljenja HHA osi (77) i do smanjivanja razine kortizola, bitnog antistresnog hormona, koji dovodi do gašenja simpatičke aktivacije potaknute stresom, čim prođe neposredna opasnost. Zbog pojačane aktivnosti noradrenergičkog sustava s jedne strane i snižene razine kortizola s druge strane, nema oporavka i povratka na stanje prije stresa, posljedica čega su simptomi trajne ekscitacije organizma (74). Premda za održivost navedenog hipotetskog modela postoje uvjerljiva objašnjenja, neprijeporno je da i serotoninergički sustav, koji ima ulogu u nadzoru raspoloženja, pobudljivosti i spavanja (84), sudjeluje u nastanku simptoma pojačane pobuđenosti (81). Zapravo je poznato da su i brojni drugi neurotransmitorski i neuroendokrini sustavi (85,86) upleteni u vrlo kompleksnu i još uvijek nerazjašnjenju neurobiološku podlogu PTSP-a, no njihov detaljniji prikaz daleko nadilazi za ovaj rad zadanu temu.

PTSP je popraćen brojnim intenzivnim smetnjama u subjektivnoj procjeni spavanja i ometenim dnevnim funkcioniranjem zbog posljedične pospanosti pokazalo je istraživanje provedeno na uzorku od 37 bolesnika s PTSP-om korištenjem samoocjenskih ljestvica-Pittsburgh skala spavanja i Epworth ljestvica pospanosti. U spomenutom istraživanju



utvrđeno je, naime, da bolesnici s PTSP-om kasno odlaze na spavanje, žale se na otežano usnivanje, ranije buđenje, kratko ukupno trajanje spavanja, česta noćna buđenja, poteškoće s disanjem, kašalj i česte loše snove te, zanimljivo rijetko uzimaju, često im propisane, lijekove za spavanje. Potonji parametar- relativno niska stopa učestalosti uzimanja lijekova za spavanje korelira s lošom kvalitetom spavanja (87). Ranije provedena istraživanja kvalitete spavanja subjektivnim metodama bilježe da su teškoće usnivanja, teškoće održavanja spavanja i pojava noćnih mora konzistentne karakteristike spavanja kod bolesnika s PTSP-om (46,88). Ciljane studije sugeriraju da poremećaj spavanja u osoba s PTSP-om nije specifičan (89,90,91). Metaanaliza koju su proveli Kobayashi i suradnici pokazala je da su produljenje stadija 1 spavanja, skraćeno sporovalno spavanje i povećana gustoća REM-a konzistentne polisomnografske promjene kod bolesnika s PTSP-om u odnosu na kontrolnu skupinu (92). Rezultati istraživanja provedenog primjenom cjelonoćne polisomnografije na uzorku od 18 hrvatskih ratnih veterana s PTSP-om i 14 kontrolnih ispitanika pokazali su značajan poremećaj spavanja i promjene u kakvoći spavanja kod oboljelih od PTSP-a. U usporedbi s kontrolnom skupinom bolesnici s PTSP-om imali su značajna odstupanja somnoloških varijabli: smanjenje ukupnog vremena spavanja, sniženu učinkovitost spavanja, skraćenu REM latenciju, značajno skraćanje trajanja REM stadija spavanja i dubokih stadija spavanja (stadij 3 i 4 NREM-a) i visok PLM-indeks tj. velik broj periodičnih pokreta nogu (93). Istraživanja poremećaja spavanja kod PTSP-a potvrđuju poremećenu organizaciju spavanja i specifične promjene vezane uz REM fazu: noćne more, učestala buđenja iz REM-a i ističu značajnu patofiziološku ulogu REM abnormalnosti- alteracije REM spavanja mogu igrati ulogu u vezi između PTSP-a i fragmentacije spavanja (90,94,95). Premda polisomnografska ispitivanja opetovano ukazuju na abnormalnosti REM stadija spavanja, studije nisu dosljedne u svezi s tipom disfunkcije REM stadija u oboljelih od PTSP-a (96). Analiza duljine vremena potrebnog za nastanak REM stadija spavanja (REM latencije) i trajanja REM stadija spavanja daje različite pa i oprečne rezultate. Primjerice, Buljan i suradnici utvrđuju skraćenu REM latenciju i značajno skraćanje trajanja REM-a (93), Woodward i suradnici ne nalaze značajnije skraćanje trajanja REM-a niti REM latencije (95), dapače, Hurwitz i suradnici nalaze prolongiranu REM latenciju, značajno skraćanje trajanja pojedinih REM stadija spavanja uz istodobno povećan broj REM stadija spavanja (97).

Paradoksalno, neke studije o pragu buđenja, pokazale su da osobe s postratnim PTSP-om imaju veći prag buđenja iz obje faze i REM i NREM. Iako su to bile manje studije, slični rezultati su nađeni i kod veterana iz Vijetnamskog i Libanonskog rata (98,99,100).

Subjektivne pritužbe na spavanje koje su iskazivali vijetnamski ratni veterani nisu bile u korelaciji s polisomnografskim nalazima (101).

Slijedom navedenoga razvidno je da su dosadašnja istraživanja i objektivna polisomnografska mjerenja poremećaja spavanja u osoba s PTSP-om inkonkluzivna i često ograničena malim uzorcima ispitanika. Potrebne su daljnje studije koje bi razjasnile polisomnografske promjene, poglavito ulogu abnormalne regulacije REM stadija spavanja u oboljelih od PTSP-a.

#### Liječenje poremećaja spavanja u oboljelih od PTSP-a

Iako poremećaji spavanja spadaju među najčešće i najtvrdokornije simptome PTSP-a, koji se odražavaju i na dnevno funkcioniranje oboljelih, iznenađuje kako je zapravo malo istraživanja na ovom području te koliko je klinički „arsenal“ ovdje ograničen (44). Dostupne studije ukazuju na dva pristupa u liječenju poremećaja spavanja kod PTSP-a, nefarmakološki i farmakološki pristup. Nefarmakološki pristup uključuje kognitivno-bihevioralne tehnike (kognitivne tehnike poput postupka mijenjanja nerealnih strahova koji se odnose na spavanje s pozitivnijim i adekvatnijim očekivanjima; bihevioralne tehnike poput kontrole stimulusa, tehnika opuštanja, restrikcije spavanja). U istraživanju provedenom na bolesnicima s PTSP-om koji su liječeni primarno kognitivno-bihevioralnom terapijom fokusiranom na spavanje, Krakow i suradnici su utvrdili da se u 50% bolesnika smanjila težina bolesti za jednu razinu, smanjila se pojava noćnih mora i nesanice (102). Učinkovitost kognitivno-bihevioralne terapije u tretmanu poremećaja spavanja kod PTSP-a potvrđuju i druga istraživanja (103,104). Od nefarmakološkog liječenja treba spomenuti i terapijske opcije za, u PTSP-u vrlo često prisutnu opstruktivnu apneju u spavanju: iznimno djelotvornu primjenu kontinuiranoga pozitivnog tlaka zraka (engl. continuous positive airway pressure, CPAP), zatim primjenu oralnih naprava te eventualno kirurške korekcije. Terapija usmjerena liječenju koegzistirajućeg poremećaja disanja pokazala je poboljšanje spavanja, smanjenje učestalosti noćnih mora i redukciju simptoma PTSP-a (105).

#### Farmakološki pristup

Premda većina smjernica prednost daje nefarmakološkom pristupu, farmakološke intervencije su nerijetko prva linija liječenja poremećaja spavanja kod PTSP-a (103). U farmakoterapiji se koriste lijekovi iz različitih skupina: hipnotici, agonisti benzodiazepinskih receptora (benzodiazepini i nebenzodiazepini), antidepresivi, antipsihotici, antiadrenergički lijekovi, antikonvulzivi. Na temelju dosadašnjih istraživanja ne postoje općeprihvaćene

kliničke smjernice; za većinu lijekova nema dovoljno dokaza koji bi podržali njihovu uporabu (106).

Hipnotici mogu biti korisni uglavnom samo u kratkotrajnom tretmanu nesanice (103,107). Kliničke smjernice za liječenje PTSP-a ne preporučuju uporabu benzodiazepina jer rezultati kliničkih istraživanja ukazuju na njihovu ograničenu učinkovitost; uz to postoji veliki potencijal za zlouporabu i dezinhibiciju zbog čega su benzodiazepini kontraindicirani kod pacijenata koji su skloni zlouporabi alkohola ili drugih psihoaktivnih supstanci (108). Nadalje, dugotrajna uporaba benzodiazepina povezana je sa značajnim nuspojavama uključujući razvoj tolerancije, ovisnosti, rebound ili povratne nesanice, sindroma sustezanja, kognitivnih i motoričkih smetnji s posljedičnom opasnošću od padova i slično (103). Studije sugeriraju da su nebenzodiazepinski hipnotici, napose zolpidem, bolji izbor za liječenje nesanice zbog prihvatljivijeg profila nuspojava- manja je mogućnost razvoja tolerancije i ovisnosti i rebound učinak nego kod benzodiazepina (103). U svakom slučaju, hipnotici su privremeno rješenje, dočim za njihovu dugotrajniju uporabu nema opravdanja. Za dugotrajnije liječenje nesanice primjenjuju se antidepresivi npr., trazodon (107). Autori preglednog rada temeljenog na pretraživanju publicirane literature o poremećajima spavanja u bolesnika s PTSP-om navode da su antidepresivi kao što su nefazodon, trazodon i SSRI antidepresiv fluvoksamin korisni u liječenju kako poremećaja spavanja povezanih s PTSP-om, tako i bazičnih simptoma ovog poremećaja te predlažu navedeni tretman u pacijenata s PTSP-om u kojih je poremećaj spavanja predominantan (96). Recentnije, pak, studije pokazuju da SSRI antidepresivi imaju tek minimalni učinak u poboljšanju spavanja te mogu čak i pogoršati kontinuitet spavanja (44). Nadalje, studije pokazuju da je napose upitna učinkovitost SSRI antidepresiva u ublažavanju simptoma pojačane pobuđenosti i poremećaja spavanja u ratnom PTSP-u (24). Slična zapažanja o slabijoj učinkovitosti SSRI antidepresiva kod ratnog PTSP-a iznose Alderman i suradnici (27). Stoga se u ovih bolesnika često, prema nekim istraživanjima čak u 25% ratnih veterana oboljelih od PTSP-a (26), primjenjuju i antipsihotici nove generacije tj. atipični antipsihotici. Podaci iz literature o uporabi antipsihotika u liječenju PTSP-a su proturječni. Neki autori naglašavaju da za sada nema uvjerljivih dokaza koji bi opravdali primjenu antipsihotika u liječenju PTSP-a, referirajući se na rezultate studija u kojima nije dokazana učinkovitost antipsihotika u odnosu na placebo (109). Druga, pak, istraživanja navode da se antipsihotici, iako nisu odobreni u liječenju PTSP-a, mogu smatrati „razumnom opcijom“ u liječenju (110) uz, dakako, napomenu autora da je neophodno procijeniti omjer koristi i rizika njihove primjene u svakog bolesnika ponaosob. Antipsihotici nove generacije imaju specifičan učinak na spavanje. Zanimljivo, učinak antipsihotika nove generacije na

poboljšanje spavanja te ublažavanje anksioznosti i agresije , postiže se dozama nižim od uobičajenih terapijskih doza koje se koriste u liječenju shizofrenije (110).

U terapiji nesanice, poglavito u redukciji noćnih mora dokumentirana je učinkovitost alfa-1-antagonista prazosina u nekoliko studija (107,111,112,113). Primjerice, u znanstvenom članku koji je obuhvatio sedam studija o prazosinu u osoba s PTSP-om, od kojih su dvije bile placebo kontrolirane, Dierks i suradnici su utvrdili značajno poboljšanje spavanja, posebice značajno smanjenje noćnih mora (113). Prema rezultatima pilot studije provedene na 43 ratna veterana s PTSP-om, antikonvulzivni lijek topiramat je učinkovit u smanjenju noćnih mora i težine ukupnih simptoma PTSP-a (114). Također, studije pokazuju da antidepresivi mogu smanjiti pojavljivanje noćnih mora (25).

Uzimajući u obzir do sada navedeno razvidno je da postoje razlike među smjernicama u jačini preporuke za korištenje farmaka u liječenju poremećaja spavanja kod PTSP-a. Zbog nedovoljnog broja kontroliranih kliničkih studija, kao i metodoloških ograničenja postojećih studija, nije moguće sa sigurnošću utvrditi koja farmakoterapija je najučinkovitija za terapiju poremećaja spavanja kod PTSP-a, poglavito nesanice te noćnih mora traumatskog sadržaja (44). Unatoč nekim, evidentno uspješnim metodama liječenja kojima se kod nekih bolesnika s PTSP-om ublažavaju poremećaji spavanja, većina, prethodno u tekstu navedenih studija sugerira da aktualni trendovi u liječenju još uvijek ne dovode do zadovoljavajućih rezultata kod većine oboljelih. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se što prije razjasnila etiopatogeneza poremećaja spavanja u PTSP-u, u svrhu boljeg razumijevanja i adekvatnog liječenja istih.

## **4.2 Prikaz rezultata istraživanja o poremećajima spavanja u oboljelih od shizofrenije**

Poremećaji spavanja su česti u bolesnika sa shizofrenijom i značajno ih opterećuju. Prema iz literature dostupnim podacima, poremećaji spavanja se bilježe u 30-80% bolesnika sa shizofrenijom, ovisno o stupnju psihotične simptomatologije (115). U korelaciji su s pozitivnim simptomima bolesti, napose s dezorganizacijom misli (116). Različiti oblici poremećaja spavanja registrirani su u bolesnika sa shizofrenijom. Nesanica (teškoće usnivanja i teškoće održavanja spavanja), kao i poremećaji cirkadijanog ritma budnost-spavanje često su opservirani u ovih bolesnika (116). Studije izvješćuju i o većoj potrebi za spavanjem u shizofreniji (117). Postojeći dokazi ukazuju da oboljeli od shizofrenije imaju veći rizik od poremećaja disanja u spavanju, OSA-e, posebice oni koji imaju još i druge, za taj poremećaj, poznate rizične čimbenike, kao što je pretilost, ali također i dugo uzimanje antipsihotika (115). Nadalje, poremećaji pokreta u spavanju, sindrom nemirnih nogu (engl. Restless Legs Syndrome, RLS) i periodični pokreti udova u spavanju (engl. Periodic Limb Movements of Sleep, PLMS) su također česti u ovih bolesnika (118). Studije o spavanju u shizofreniji ne daju konzistentne rezultate, a prospektivne studije o ovoj problematici nedostaju.

Nesanica je česta, uobičajena pojava u shizofreniji, premda je rijetko dominirajući prigovor bolesnika (23). Kao komorbidna, nesanica spada u najčešće oblike nesanice (119). Studije pokazuju da oko 50-70% osoba sa shizofrenijom ima nesanicu (120). Nesanica se bilježi kao jedan od najranijih kliničkih simptoma koji najavljuje početak psihoze i mogući relaps (121), no nije patognomonična za shizofreniju. Također, studije pokazuju da su teškoće usnivanja i održavanja spavanja karakteristika shizofrenih bolesnika bez obzira na njihov medikamentozni status (neliječeni ili prethodno liječeni) ili fazu same bolesti (akutna ili kronična) (10).

Istražujući vezu između subjektivne kvalitete spavanja i percipirane kvalitete života među shizofrenim bolesnicima, Ritsner i suradnici su utvrdili da su bolesnici s nesanicom izvještavali niže prosječne rezultate u svim domenama kvalitete života, i to neovisno o komorbiditetnoj depresiji, nuspojavama antipsihotika ili distresu (122). Brojne su studije dokumentirale abnormalnosti u cirkadijanoj organizaciji budnost-spavanje ciklusa u bolesnika s dijagnosticiranom shizofrenijom, što može rezultirati teškoćama usnivanja i održavanja spavanja (123, 124, 125). Poremećaji cirkadijanog ritma su neovisni o trajanju bolesti (123, 125), no ipak se najčešće zamjećuju tijekom prodromalne faze ili prethode psihotičnom relapsu. Profili melatonina, često korištenog kao endokrini marker individualnog cirkadijanog ritma, pomažu otkriti odstupanja cirkadijanog ritma budnost-spavanje od izmjene dana i noći,

tj. desinkronizaciju budnost-spavanje ciklusa sa svjetlo-tama ciklusom (10). U studiji u kojoj su korišteni uzorci slina za određivanje melatonina, kao i aktigrafija radi procjene cirkadijanog ritma, nađena su cirkadijana odstupanja, pomak u vremenu spavanja u smislu ranijeg odlaska na spavanje prije početka lučenja melatonina, kao i fragmentirane epohe spavanja u nekih shizofrenih bolesnika s posljedično značajno lošijim kognitivnim performansama nego u bolesnika sa sinkroniziranim cirkadijanim ritmom (123). U drugoj studiji, koja je uključivala 34 bolesnika sa shizofrenijom i 34 zdrava ispitanika, i u kojoj su uzorci slina za određivanje melatonina uzimani u uvjetima zatamnjenog svjetla, svaki sat od 20:00 h do 23:00 h, a aktigrafija i dnevnik spavanja korišteni za procjenu budnost-spavanje ciklusa; utvrđeno je da su bolesnici sa shizofrenijom imali reduciranu učinkovitost spavanja, dulje latencije spavanja i povećan broj noćnih buđenja. Također, nađen je gubitak negativne korelacije razine melatonina u slini s latencijom spavanja i ukupnim vremenom spavanja i pozitivna korelacija s učinkovitošću spavanja, što je bilo prisutno u kontrolnoj skupini, indicirajući interferiranje spavanje promovirajućeg djelovanja endogenog melatonina u shizofreniji (126). Ipak, valja naglasiti da istraživanja o melatoninu u bolesnika sa shizofrenijom nisu polučila jednoznačne rezultate. Primjerice, izvještene su povećane razine melatonina u bolesnika sa shizofrenijom (127), niže noćne razine melatonina u bolesnika sa shizofrenijom u odnosu na zdrave ispitanike (128), te normalni dan/noć ritam melatonina (129). Nekonzistentnost rezultata može se pripisati metodološkim manjkavostima studija, uključujući male uzorke ispitanika, heterogenost ispitanika prema spolu, dobi – što je od osobite važnosti s obzirom na dobro dokumentirani pad produkcije melatonina s dobi zbog kalcifikacije pinealne žlijezde te prema medikamentoznom statusu. Glede potonjeg, valja naglasiti da se rezultati studija o lučenju melatonina u shizofrenih bolesnika na terapiji moraju tumačiti s oprezom, s obzirom na još nepoznat učinak antipsihotika na melatonin. Antipsihotici, naime, mogu sami po sebi povećati dnevnu pospanost i utjecati na budnost-spavanje obrasce (130). Zbog poznate uloge melatonina u spavanju, predmet istraživanja je i polimorfizam gena za melatonin u shizofreniji. Autori jednog od takvih istraživanja, utvrdivši učestaliju pojavnost polimorfizma gena za melatoninski receptor 1, MT1, u shizofrenih bolesnika s nesanicom u odnosu na kontrolnu skupinu, zaključuju da gen za receptor MT1 može biti susceptibilni gen za shizofreniju i da može biti povezan s nesanicom u shizofrenih bolesnika (131). Ovaj genski polimorfizam može, pretpostavlja se, reducirati učinak endogenog melatonina, što ide u prilog suplementaciji melatonina u terapiji poremećaja spavanja u bolesnika sa shizofrenijom (10). U kontekstu deficita melatonina posebice su zanimljivi rezultati ranije provedenih istraživanja, prema kojima deficit melatonina može, s

obzirom da melatonin inhibira otpuštanje dopamina iz strijatuma, uzrokovati hiperaktivnost strijatalnog dopaminergičkog sustava, te bi, prema istim istraživanjima, deficit melatonina mogao biti jedan od čimbenika u podlozi ne samo nesanice, nego i egzacerbacije pozitivnih simptoma shizofrenije (132, 133). Premda zanimljivi, ovi rezultati nisu jasno potvrđeni, ali niti osporeni, ostavljajući prostora za daljnja istraživanja.

Studije izvješćuju o značajno povećanoj učestalosti OSA-e u bolesnika sa shizofrenijom. Procjene variraju između 25% (134) i 48% (135). Prema istraživanju Sharafkhaneha i suradnika (56), dijagnoza psihoze (uključujući shizofreniju i shizoafektivne poremećaje) povećava omjer izgleda za apneju u spavanju 1.35 puta, neovisno o abuzusu supstanci, dobi ili spolu. Neizravni, pak, dokazi ukazuju na povećani rizik od OSA-e u shizofreniji. Pretilost je najveći prediktor za OSA-u (136), te je OSA također česta posljedica liječenja antipsihoticima, tj. posljedica antipsihoticima inducirane pretilosti (137). Drugi čimbenici rizika za OSA-u uključuju konzumaciju alkohola, uporabu hipnotika i pušenje, što je uobičajeno u bolesnika sa shizofrenijom. Ukupno gledajući, OSA-u se u shizofreniji često previdi, a samim tim ostavi neliječenom. Simptomi vezani uz nju (česta buđenja, fragmentacija spavanja, prekomjerna dnevna pospanost) se obično pripisuju drugim poremećajima spavanja, čimbenicima vezanim uz način života ili nuspojavama lijekova (134). Poremećaji pokreta u spavanju česti su u shizofreniji. Sindrom nemirnih nogu (RLS) i periodični pokreti udova u spavanju (PLMS) odnose se na odvojena stanja karakterizirana neugodnim, različito opisivanim senzacijama u nogama nalik mravinjanju, gmizanju, micanju crva pod kožom, odnosno nevoljnim, ponavljanim trzajima nogu tijekom spavanja (134). Procjenjuje se da je učestalost RLS-a i PLMS-a u shizofreniji 13-21% (118). Opisi neugodnih senzacija kod RLS-a jednaki su opisima somatskih halucinacija te je za dijagnozu RLS-a nužna pojava spomenutih senzacija navečer/noću i u nogama i dijagnoza se, kao i dijagnoza PLMS-a, tipično temelji na polisomnografiji. Točni neurobiološki mehanizmi u podlozi nisu poznati, premda se u literaturi često spominje hipoteza koja predlaže dopaminsku deficijenciju kao vjerojatan uzrok. Tragom te hipoteze nastala je „deplecijska“ teorija, zagovornici koje tvrde da antipsihotici, blokadom dopamina, mogu precipitirati takve probleme u ovih bolesnika (136). Sukladno toj teoriji je i izvješće Kanga i suradnika o više nego dvostrukoј prevalenciji RLS-a u antipsihoticima tretiranih shizofrenih pacijenata u odnosu na zdrave kontrole (118).

Poremećaji spavanja u shizofreniji dovode se u svezu s abnormalnostima u sustavima neurotransmitora, te se smatra da mogu djelomice biti posljedica prepostavljene hiperaktivnosti dopaminergičkog sustava, premda i u shizofreniji dobro dokumentirane

GABA-ergičke alteracije također mogu igrati ulogu (10, 134). Oba neurotransmitora imaju učinak na spavanje i budnost promovirajuće regije mozga, što može objasniti učestalo opservirane poremećaje cirkadijanog ritma u ovih bolesnika (10). Ne isključuje se ni mogućnost uključenosti i drugih neurotransmitora (138). Dapače, neki autori smatraju da se abnormalnosti u bilo kojem od brojnih u neurobiološku podlogu shizofrenije upletenih neurotransmitorskih sustava (139), od kojih je većina uključena u regulaciju spavanja (140), mogu odraziti na bilo koju razinu spavanja. Nadalje, istraživanja sugeriraju da sa shizofrenijom dokumentirano povezani polimorfizmi ili disregulacija nekoliko satnih gena mogu uzrokovati poremećaje obrazaca budnost-spavanje (141, 142). Također, poremećeno socijalno ponašanje u bolesnika sa shizofrenijom, socijalna izolacija i s njom u svezi nedovoljno izlaganje danjem svjetlu i nedostatan upliv ostalih Zeitgebera kao izvanjskih sinkronizatora ciklusa budnost-spavanje, navode se kao moguće objašnjenje za učestalo prisutne poremećaje cirkadijanog ritma i poremećaja spavanja u ovih bolesnika (140, 143). Konačno, pojedini autori povezuju poremećaje spavanja u bolesnika sa shizofrenijom s učinkom antipsihotika, tj. promatraju ih kao nuspojavu liječenja antipsihoticima (144), dočim drugi autori osporavaju takva poimanja s obrazloženjem da se poremećaji spavanja javljaju i u još neliječenih shizofrenih bolesnika; štoviše, poremećaji spavanja često prethode dijagnozi shizofrenije, javljajući se i prije uvođenja bilo kojeg lijeka u terapiju (140). Rezimirajući navedeno, razvidno je da usuprot brojnim hipotezama, etiologija poremećaja spavanja u shizofreniji ostaje nepoznata, implicirajući nužnost provedbe daljnjih istraživanja u svrhu razjašnjenja iste.

Objektivna polisomnografska mjerenja ukazuju na značajno poremećenu organizaciju spavanja u bolesnika sa shizofrenijom: povećanje latencije spavanja i smanjenje ukupnog vremena spavanja, učinkovitosti spavanja, REM-latencije, gustoće REM-a i trajanja sporovalnog spavanja (115, 145). Studije, također, izvješćuju o nepromijenjenom trajanju REM-a (10).

### ***Liječenje poremećaja spavanja u bolesnika sa shizofrenijom***

Nekoliko načina liječenja je dostupno za poremećaje spavanja. Intervencije uključuju farmakoterapiju i nefarmakološke tehnike (kronoterapiju i bihevioralne tehnike). Ovo su najčešće korišteni, uglavnom učinkoviti načini liječenja u općoj populaciji, no njihova učinkovitost se rijetko testira u shizofrenih bolesnika (134). Poremećaji spavanja su rijetko cilj liječenja u shizofreniji, no kad jesu, bolesnici navode poboljšanje i kvalitete spavanja i psihijatrijskih simptoma (146). Istraživanja potvrđuju učinkovitost antipsihotika u poboljšanju



kvalitete spavanja u bolesnika sa shizofrenijom. Prva i druga generacija antipsihotika, osim risperidona, se dosljedno povezuju s povećanjem ukupnog vremena spavanja i učinkovitosti spavanja (115). Prva i druga generacija antipsihotika se razlikuju u povećanju sporovalnog spavanja u skupini bolesnika sa shizofrenijom i kontrolnoj skupini, pri čemu lijekovi druge generacije, olanzapin i ziprasidon, jasno povećavaju, a klopazapin smanjuje (10). Za antipsihotike prve generacije u tom smislu nema podataka, a navodi se da je njihov učinak na pojedine stadije spavanja varijabilan. S druge, pak, strane, povlačenje ovih lijekova iz terapije popraćeno je promjenom strukture spavanja u suprotnom pravcu – deterioracija kvalitete spavanja (115). Premda ovi rezultati upućuju na pozitivne učinke antipsihotika na spavanje, abnormalnosti arhitekture i vremena spavanja i dalje perzistiraju u usporedbi s nepsihijatrijskom kontrolom. Primjerice, abnormalnosti vremena spavanja i neurobiološki cirkadijani parametri ostaju nekorrigirani (123). Prema rezultatima studije u kojoj se istraživala veza između doze antipsihotika i spavanja u hospitaliziranih psihijatrijskih bolesnika, uključujući shizofrene bolesnike, povećanje doze antipsihotika vezano je za bolje spavanje, uz napomenu da su antipsihotici odgovorni za relativno manju količinu varijacija u spavanju (6%) (147). Nadalje, smetnje spavanja prisutne su u 70% liječenih u ovom uzorku. Ovi rezultati sugeriraju da korištenje sedativnih svojstava antipsihotika ima ograničenu učinkovitost kao opcija liječenja za poremećaje spavanja i nije odgovarajuća zamjena za druge intervencije kod poremećaja spavanja. Slična zapažanja iznosi i Monti navodeći da premda liječenje osnovne bolesti antipsihoticima tendira poboljšanju spavanja u bolesnika sa shizofrenijom, njihova primjena ne rezultira uvijek i boljim spavanjem (148). Stoga se u ovih bolesnika, uz antipsihotike, uobičajeno, kao dodatna terapija za poboljšanje spavanja, koriste benzodiazepini i nebenzodiazepinski hipnotici (10). Dugotrajna uporaba benzodiazepina, osim s dobro poznatim, brojnim, prethodno već u tekstu navedenim nuspojavama (razvoj tolerancije, ovisnosti, rebound ili povratne nesanice, sindroma sustezanja, kognitivnih i motoričkih smetnji s posljedičnom opasnošću od padova i sl.) (103, 149), povezana je i s reduciranom sekrecijom melatonina (150), vjerojatno djelujući preko receptora u pinealnoj žlijezdi ili onih u suprahijazmatskoj jezgri. Nadalje, izvješća upozoravaju i na povezanost s povećanim rizikom od smrti u shizofrenih bolesnika liječenih antipsihoticima i dugodjelujućim benzodiazepinima (151). Dugotrajna uporaba benzodiazepina nema uporište u terapijskim smjernicama. Za dodatnu terapiju nesanice, kao druga linija preporuča se antidepresiv trazodon (152). Drugi antidepresivi imaju suprotne učinke na spavanje. SSRI i SNRI, primjerice, imaju razbuđujući učinak i povezani su s fragmentiranim spavanjem, povećavaju latenciju usnivanja i dnevnu pospanost (153). U istraživanju učinaka

polipragmazije u hospitaliziranih psihijatrijskih bolesnika, Waters i suradnici su pokazali da SSRI/SNRI, kada se uzimaju zajedno s antipsihoticima, nemaju disruptivni učinak na obrasce spavanja ili dnevno funkcioniranje (147). Kao jedno od mogućih objašnjenja ovog rezultata navodi se postupni razvoj tolerancije na učinak SSRI u kroničnoj terapiji poremećaja spavanja (154). Kao alternativa u liječenju poremećaja spavanja, poremećaja cirkadijanog ritma, u obzir dolazi melatonin i agonisti melatonina (10). Preliminarni rezultati studija sugeriraju učinkovitost melatonina u poboljšanju kvalitete spavanja, no broj studija je nedostatan za donošenje jednoznačnih zaključaka, te se daljnja istraživanja njegove učinkovitosti iščekuju. Nefarmakološke metode se spominju u literaturi, ali nisu detaljnije istraživane u bolesnika sa shizofrenijom.

Ukupno gledajući, poremećaji spavanja su intrinzična značajka shizofrenije, no priroda i posljedice disfunkcije spavanja u ovoj populaciji ostaju slabo razumljive i neistražene (134).

## **5. RASPRAVA**

Poremećaji spavanja česti su, kako u bolesnika s PTSP-om, tako i u bolesnika sa shizofrenijom. U pregledanoj literaturi nije pronađeno ni jedno istraživanje u kojem je načinjena izravna usporedba poremećaja spavanja u ove dvije skupine bolesnika. Unatoč mnoštvu studija koje se bave ovom problematikom, aktualno razumijevanje poremećaja spavanja je manjkavo, rezultati su nekonzistentni i kao takvi ne dopuštaju donošenje jednoznačnih zaključaka te se stječe dojam da je usporedba poremećaja spavanja u bolesnika s PTSP-om i bolesnika sa shizofrenijom nemoguća. Ipak, pomnijom raščlambom zamjetne su određene razlike u spavanju između dviju skupina bolesnika uključujući razlike u učestalosti, pojavnim oblicima poremećaja spavanja, subjektivnim pritužbama na spavanje te u odgovoru na liječenje. Premda učestalo prisutni u obje skupine bolesnika, poremećaji spavanja su ipak učestaliji u bolesnika s PTSP-om i što je još važnije jedan su od ključnih simptoma PTSP-a. Već sama činjenica da poremećaje spavanja u bolesnika s PTSP-om DSM-IV (23) uvrštava u dijagnostičke kriterije za dijagnozu PTSP-a dovoljno govori o zastupljenosti i važnosti poremećaja spavanja u ovih bolesnika. S druge strane, poremećaji spavanja u bolesnika sa shizofrenijom premda učestali, bilježe se u 30-80% slučajeva (115), ne pripadaju vodećim simptomima shizofrenije. Različiti oblici poremećaja spavanja registrirani su i u bolesnika s PTSP-om i u bolesnika sa shizofrenijom. Najučestaliji poremećaj spavanja u obje skupine bolesnika je nesanica, ali je prevalencija nesanice veća u bolesnika s PTSP-om, 70-91% (55), spram 50-70% u bolesnika sa shizofrenijom (120). Najupečatljivija je razlika upravo u pojavnim oblicima poremećaja spavanja. Dok kod bolesnika s PTSP-om dominiraju noćne more povezane s traumatskim događajem, kao izraz ponovnog proživljavanja traume i prevalencija kojih, prema iz literature dostupnim podacima varira od 19 do 71% (55), odnosno od 50 do 90% (46,47), dotle kod bolesnika sa shizofrenijom dominiraju poremećaji cirkadijanog ritma budnost-spavanje (116). Nadalje, zamjetne su razlike i u subjektivnoj percepciji spavanja; subjektivne pritužbe na spavanje izraženije su u bolesnika s PTSP-om (87) u odnosu na bolesnike sa shizofrenijom. Premda ih značajno opterećuju, poremećaji spavanja su rijetko dominirajući prigovor shizofrenih bolesnika (23). Također, uočavaju se i razlike u odgovoru na liječenje poremećaja spavanja u bolesnika s PTSP-om i bolesnika sa shizofrenijom. Uzimajući u obzir činjenicu da su SSRI antidepressivi lijekovi prvog izbora u liječenju PTSP-a, a imajući pritom u vidu da su poremećaji spavanja česta nuspojava SSRI antidepressiva (SSRI antidepressivi imaju zapravo razbuđujući učinak) (153), razložno je pretpostaviti da SSRI antidepressivi dodatno kompromitiraju spavanje i na tan način umanjuju uspjeh liječenja poremećenog spavanja u bolesnika s PTSP-om. Unatoč oprečnim mišljenjima o uporabi antipsihotika u liječenju poremećaja spavanja kod bolesnika s PTSP-

om, rezultati istraživanja koji pokazuju da SSRI antidepresivi, kada se uzimaju zajedno s antipsihoticima nemaju disruptivni učinak na obrasce spavanja ili dnevno funkcioniranje (147) idu u prilog opravdanosti uporabe antipsihotika u liječenju poremećaja spavanja u bolesnika s PTSP-om. S druge strane, preliminarni dokazi sugeriraju da neki od poremećaja spavanja u bolesnika sa shizofrenijom mogu biti nuspojava antipsihotika. Također, istraživanja pokazuju da premda liječenje osnovne bolesti antipsihoticima tendira poboljšanju spavanja u bolesnika sa shizofrenijom, njihova primjena ne rezultira uvijek i boljim spavanjem (148). Korištenje sedativnih svojstava antipsihotika ima ograničenu učinkovitost kao opcija liječenja za poremećaje spavanja i nije odgovarajuća zamjena za druge intervencije kod poremećaja spavanja (147). Slijedom navedenog razvidno je da aktualni trendovi u liječenju još uvijek ne dovode do zadovoljavajućih rezultata, planovi liječenja su nepotpuno i nejasno formulirani. Zbog nedovoljnog broja kontroliranih kliničkih studija, kao i metodoloških ograničenja postojećih studija, nije moguće sa sigurnošću utvrditi koja farmakoterapija je najučinkovitija za terapiju poremećaja spavanja u bolesnika s PTSP-om i bolesnika sa shizofrenijom.

## **6. ZAKLJUČAK**

1. Između bolesnika s PTSP-om i bolesnika sa shizofrenijom postoje razlike u spavanju s obzirom na učestalost poremećaja spavanja, pojavne oblike poremećaja spavanja, subjektivne pritužbe na spavanje te s obzirom na terapijski odgovor.
2. Mnoga pitanja o poremećajima spavanja u obje skupine bolesnika ostaju otvorena te su, kako bi se detaljnije evaluirale i razjasnile ispitivane razlike potrebna daljnja komparativna istraživanja poremećaja spavanja u bolesnika s PTSP-om i bolesnika sa shizofrenijom.
3. Poremećajima spavanja kod bolesnika s PTSP-om i bolesnika sa shizofrenijom ne pridaje se dovoljno pozornosti te bolesnici često ne dobivaju optimalnu skrb. Bolje razumijevanje poremećaja spavanja uvelike bi pridonijelo kvalitetnijoj skrbi i povoljnijem terapijskom ishodu kod spomenutih bolesnika.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**



1. Reite M, Ruddy J, Nagel K. Concise guide to Evaluation and Managment of Sleep Disorders. Washington, American Psychiatric Press, 1997.
2. Demarin V, Bošnjak Pašić M, Vidrih B. Spavanje i sanjanje. 2015, December 27. Retreived from: [http://www.cybermed.hr/clanci/spavanje\\_i\\_sanjanje](http://www.cybermed.hr/clanci/spavanje_i_sanjanje)
3. Carskadon M, Dement W. Normal human sleep: An overview. In : Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and Practice of Sleep Medicine. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2005. pp. 13-23.
4. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL Jr, Quan SF; for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. 1st ed. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
5. Ohayon MM, Carskadon MA, Guilleminault C, Vitiello MV. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. Sleep 2004; 27:1255.
6. Brinar V i sur. Neurologija za medicinare, Medicinska naklada, Zagreb 2009.
7. Gais S, Molle M, Helms K, Born J. Learning-dependent increases in sleep spindle density. Journal of Neuroscience. 2002;22(15):6830–4.
8. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al. AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, 2.0.2, American Academy of Sleep Medicine, Darien, Illinois 2013.
9. National Sleep Foundation (internet). Sleep - Wake Cycle: Its Physiology and Impact on Health, 2006. Available from: <http://www.sleepfoundation.org/sites/default/files/SleepWakeCycle.pdf>
10. Monti JM, BaHamman AS, Pandi-Perumal SR et al. Sleep and circadian rhythm dysregulation in schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2013;3(43):209-16.
11. Risbrough VB, Stein MB. Neuropharmacology special issue on posttraumatic stress disorder (PTSD): current state of the art in clinical and preclinical PTSD research. Neuropharmacology. 2012; 62(2):539-41.
12. Kozarić-Kovačić D, Kovačić Z, Rukavina L. Posttraumatski stresni poremećaj. Medix. 2007;13:102-6.
13. Svjetska zdravstvena organizacija. MKB-10. Klasifikacija mentalnih poremećaja i poremećaja ponašanja. Klinički opisi i dijagnostičke smjernice. Deseta revizija. Zagreb:Medicinska naklada; 1999.

14. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing. 2013.
15. Gregurek R, Klein E, editori. Posttraumatski stresni poremećaj-hrvatska iskustva. Zagreb: Medicinska naklada; 2000.
16. Yehuda R, McFarlane AC. Conflict between current knowledge about posttraumatic stress disorder and its original conceptual basis. *Am J Psychiatry*. 1995;152:1705-13.
17. Bogović A Osobni prostor oboljelih od posttraumatskog stresnog poremećaja (doktorska disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2013.
18. Ozer EJ, Best SR, Lipsey TL, Weiss DS. Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: a meta-analysis. *Psychol Bull*. 2003;129:52-73.
19. Marmar CR, McCaslin SE, Metzler TJ, et al. Predictors of posttraumatic stress in police and other first responder. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1071:1-18.
20. Breslau N, Troost JP, Bohnert K, Luo Z. Influence of predispositions on posttraumatic stress disorder: does it vary by trauma severity? *Psychol Med*. 2013;43:381-90.
21. Daniels JK, Coupland NJ, Hegadoren KM, et al. Neural and behavioral correlates of peritraumatic dissociation in an acutely traumatized sample. *J Clin Psychiatry*. 2012;73:420-6.
22. Jakovljević M. Psihijatrija. Samobor: A.G.Matoš; 1995.
23. American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition. Washington DC: American Psychiatric Association; 1994.
24. Steckler T, Risbrough V. Pharmacological treatment of PTSD - established and new approaches. *Neuropharmacology*. 2012; 62(2):617-27.
25. Comer, R., (2009). Abnormal Psychology. New York: Worth Publishers Inc.,U.S.
26. Abrams TE, Lund BC, Bernardy NC, Friedman MJ. Aligning clinical practice to PTSD treatment guidelines: medication prescribing by provider type. *Psychiatr Serv*. 2013; 64(2):142-8.
27. Alderman CP, McCarthy LC, Marwood AC. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder. *Expert Rev Clin Psychopharmacol*. 2009; 2(1):77-86.
28. Schoenfeld FB, Marmar CR, Neylan TC. Current concepts in pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder. *Psychiatr Serv*. 2004;55(5):519-31.
29. Berrios EG, Hauser R (1995) Kraepelin. U: Berrios EG, Porter R. A history of clinical psychiatry: the origin and history of psychiatric disorders. London, The Athlone Press;1995. str. 280-91.

30. Sadock BJ, Kaplan HI. (Eds.). Kaplan and Sadock's synopsis of psychiatry: behavioral sciences/clinical psychiatry, 10th ed. Lippincott, Williams & Wilkins. 2007.
31. Folnegović Z, Folnegović Šmalc V, Kulčar Ž. The incidence of Schizophrenia in Croatia. *Br J Psychiatry*. 1990;156:363-5.
32. Folnegović Šmalc V, Folnegović Z. Epidemiologija duševnih bolesti. *Medicus*. 1998;7:15-9.
33. Kato T, et al., Genetic or epigenetic difference causing discordance between monozygotic twins as a clue to molecular basis of mental disorders. *Mol Psychiatry*. 2005;10(7):622-30.
34. Folnegović Šmalc V, Henigsberg N. Farmakoterapija suicidalnosti shizofrenih bolesnika. *Medicus*. 2002;2:177-82.
35. de Leon J, Diaz FJ. Genetics of schizophrenia and smoking: an approach to studying their comorbidity based on epidemiological findings. *Hum Genet*. 2012;131(6):877-901.
36. van der Weide J, Steijns LS, van Weelden MJ. The effect of smoking and cytochrome P450 CYP1A2 genetic polymorphism on clozapine clearance and dose requirement. *Pharmacogenetics*. 2003;13(3):169-72.
37. Möller HJ. Clinical evaluation of negative symptoms in schizophrenia. *European Psychiatry*. 2007; 22:380-6.
38. World Health Organization. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic Criteria for Research. Geneva: World Health Organization, 1993.
39. American Psychiatric Association ( APA ). Diagnostic Statistical Manual of Mental Disorders, Temporary Revised IV ed. Washington, DC: American Psychiatric Association Press; 2000.
40. Gabbard GO. (editor) Gabbard's Treatments of Psychiatric Disorders, 4th Edition. American Psychiatric Publishing, 2007.
41. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology, Cambridge University Press, 2008.
42. de Araujo AN, de Sena EP, de Oliveira IR, Juruena MF. Antipsychotic agents: efficacy and safety in schizophrenia. *Drug, Healthcare and Patient Safety*. 2012;4:173-180.
43. Grubišin J, Rojnić-Kuzman M. Primjena elektrostimulativne terapije u psihijatrijskih bolesnika. U: Biologijska psihijatrija. Bradaš Z, Božičević M, Mihaljević-Peš A

(ur.).Zagreb: HUMS, 2011. Str. 106-18.

44. Nappi CM, Drummond SP, Hall JM. Treating nightmares and insomnia in posttraumatic stress disorder: a review of current evidence. *Neuropharmacology*. 2012;62(2):576-85.
45. Harvey AG, Jones C, Schmidt DA. Sleep and posttraumatic stress disorder : a review. *Clin Psychol Rev*. 2003;23:377-407.
46. Neylan TC, Marmar CR, Metzler TJ, et al. Sleep disturbances in the Vietnam generation: findings from a nationally representative sample of male Vietnam veterans. *Am J Psychiatry*. 1998;155:929-34.
47. Kuch K, Cox BJ. Symptoms of PTSD in 124 survivors of the Holocaust. *Am J Psychiatry*. 1992;149:337-40.
48. Spoomaker VI, Montgomery P. Disturbed sleep in post-traumatic stress disorder: secondary symptom or core feature? *Sleep Med Rev*. 2008;12(3):169-84.
49. Germain A, Buysse DJ, Shear MK, Fayyad R, Austin C. Clinical correlates of poor sleep quality in posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress* 2004;17(6):477-84.
50. Krakow B, Germain A, Warner TD et al. The relationship of sleep quality and posttraumatic stress to potential sleep disorders in sexual assault survivors with nightmares, insomnia, and PTSD. *J Trauma Stress* 2001;14(4):647-65.
51. Szentkiralyi A, Madarasz CZ, Novak M. Sleep disorders: impact on daytime functioning and quality of life. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2009;9(1):49-64.
52. Lamarche LJ, De Koninck J. Sleep disturbance in adults with posttraumatic stress disorder: a review. *J Clin Psychiatry*. 2007;68:1257-70.
53. Ohayon MM, Shapiro CM. Sleep disturbances and psychiatric disorders associated with posttraumatic stress disorder in the general population. *Compr Psychiatry*. 2000;41:469-78.
54. Babson KA, Feldner MT. Temporal relations between sleep problems and both traumatic event exposure and PTSD: a critical review of the empirical literature. *J Anxiety Disord*. 2010;24:1-15.
55. Maher MJ, Rego SA, Asnis GM. Sleep disturbances in patients with post-traumatic stress disorder: epidemiology, impact and approaches to management. *CNS Drugs*. 2006;20(7):567-90.
56. Sharafkhaneh A, Giray N, Richardson P, Young T, Hirshkowitz M. Association of psychiatry disorders and sleep apnea in a large cohort. *Sleep* 2005;28(11):1405-11.

57. Krakow B, Melendrez D, Pedersen B, et al. Complex insomnia: insomnia and sleep-disordered breathing in a consecutive series of crime victims with nightmares and PTSD. *Biol Psychiatry*. 2001;49:948-53.
58. Brown TM, Boudewyns PA. Periodic limb movements of sleep in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress*. 1996;9:129-36.
59. Ramsawh HJ, Raffa SD, White KS, Barlow DH. Risk factors for isolated sleep paralysis in an African American sample: a preliminary study. *Behav Ther*. 2008;39:386-97.
60. Mellman TA, Kulick-Bell R, Ashlock LE, Nolan B. Sleep events among veterans with combat-related posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1995;152(1):110–5.
61. Koren D, Arnon I, Lavie P, et al. Sleep complaints as early predictors of posttraumatic stress disorder: a 1-year prospective study of injured survivors of motor vehicle accidents. *Am J Psychiatry*. 2002;159:855-7.
62. Mellman TA, Bustamante V, Fins AI, et al. REM sleep and the early development of posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 2002;159:1696-701.
63. Germain A, Buysse DJ, Nofzinger E. Sleep-specific mechanisms underlying posttraumatic stress disorder: integrative review and neurobiological hypotheses. *Sleep Med Rev*. 2008;12:185-95.
64. Engdahl BE, Eberly RE, Hurwitz TD, Mahowald MW, Blake J. Sleep in a community sample of elderly war veterans with and without posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2000;47:520-5.
65. Gann H, Feige B, Fasihi S, van Calker D, Voderholzer U, Riemann D. Periodic limb movements during sleep in alcohol dependent patients. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002;252(3):124–9.
66. Pillar G, Malhotra A, Lavie P. Post-traumatic stress disorder and sleep – what a nightmare! *Sleep Med Rev*. 2000;4:183-200.
67. DeViva JC, Zayfert C, Mellman TA. Factors associated with insomnia among civilians seeking treatment for PTSD: an exploratory study. *Behav Sleep Med*. 2004;2:162-76.
68. Belleville G, Guay S, Marchand A. Impact of sleep disturbances on PTSD symptoms and perceived health. *J Nerv Ment Dis*. 2009;197(2):126-32.
69. Hodoba D. Poremećaji spavanja i budnosti i njihovo liječenje. *Medicus* 2002;11:193-206.

70. Wittmann L, Schredl M, Kramer M. Dreaming in posttraumatic stress disorder: A critical review of phenomenology, psychophysiology and treatment. 2007;76:25-39.
71. Levin R, Nielsen TA. Disturbed dreaming, posttraumatic stress disorder, and affects distress: a review and neurocognitive model. 2007;133:482-528.
72. Nevid JS, Rathus SA et Greene B. *Abnormal Psychology in a Changing World*. Pearson, 4th Ed, Englewood Cliffs, NJ: Prentice Hall, 1999.
73. Buckley B, Nugent N, Sledjeski E et al. Evaluation of initial posttrauma cardiovascular levels in association with acute PTSD symptoms following a serious motor vehicle accident. *J Trauma Stress*. 2004;17:317-24.
74. Radanović-Grgurić LJ, Barkić J, Filaković P et al. Indicators of neuroendocrine functions in patients with posttraumatic stress disorder. *Psychiatria Danubina*. 1997;213-8.
75. Thaller V, Vrkljan M, Hotujac L, Thakore J. The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of PTSD and psoriasis. *Coll Antropol*. 1999;2:611-9.
76. Boscarino JA. Posttraumatic stress disorder, exposure to combat, and lower plasma cortisol among Vietnam veterans: findings and clinical implications. *J Consult Clin Psychol*. 1996;64:191-201.
77. Charmandari E, Kino T, Souvatzoglou E, Chrousos GP. Pediatric stress: hormonal mediators and human development. *Horm Res*. 2003;59:161-79.
78. Maes M, Lin A, Bonaccorso S, et al. Increased 24-hour urinary cortisol excretion in patients with post-traumatic stress disorder and patients with major depression, but not in patients with fibromyalgia. *Acta Psychiatr Scand*. 1998;98:328-35.
79. Pivac N, Kozarić-Kovačić D, Deželjin M, Mustapić M, Muck-Šeler D. Neurobiologija posttraumatskog stresnog poremećaja. Zbornik radova simpozija Suvremeni pristup dijagnostici i liječenju poremećaja uzrokovanih stresom u Rabcu, Hrvatska/ Kozarić-Kovačić D, Marinić I, Perajica T (ur.). Zagreb: Akademija medicinskih znanosti Hrvatske, 2006.23-23.
80. van Liempt S. Sleep disturbances and PTSD: a perpetual circle? *Eur J Psychotraumatol*. 2012;3.
81. Heim C, Nemeroff CB. Neurobiology of posttraumatic stress disorder. *CNS Spectr*. 2009;14(1):13-23.
82. Baker DG, West SA, Nicholson WE et al. Serial CSF corticotropin-releasing hormone levels and adrenocortical activity in combat veterans with posttraumatic stress disorder. *Am J Psychiatry*. 1999;156:585-8.

83. Dikanović M, Kadojić D, Demarin V et al. The effect of stress hormones on cerebral hemodynamics in patients with chronic posttraumatic stress disorder. *Acta Clin Croat.* 2009;48:405-11.
84. Jacobs BL. Serotonin and behaviour: emphasis on motor control. *J Clin Psychiatry.* 1991;52:17-23.
85. Bailey CR, Cordell E, Sobin SM, Neumeister A. Recent progress in understanding the pathophysiology of posttraumatic stress disorder: implications for targeted pharmacological treatment. *CNS Drugs.* 2013;27(3):221-32.
86. Zoladz PR, Diamond DM. Current status on behavioral and biological markers of PTSD: A search for clarity in a conflicting literature. *Neurosci Biobehav Rev.* 2013;37(5):860–95.
87. Brajević-Gizdić I, Britvić D, Beg A, Antičević V, Pavela M. Poremećaj spavanja oboljelih od posttraumatskog stresnog poremećaja. *Socijalna psihijatrija.* 2010;38(1):33-6.
88. 86. Lavie P. Sleep disturbances in the wake of traumatic events. *New England Journal of Medicine.* 2001;345:1825-32.
89. Klein E, Koren D, Arnon I, Lavie P. Sleep complaints are not corroborated by objective sleep measures in post traumatic stress disorder: a 1-year prospective study in survivors of motor vehicle crashes. *J Sleep Res.* 2003;12(1):35–41.
90. Woodward SH, Friedman MJ, Bliwise DL. Sleep and depression in combat-related PTSD inpatients. *Biol Psychiatry.* 1996;39(3):182–92.
91. Nishith P, Resick PA, Mueser KT. Sleep difficulties and alcohol use motives in female rape victims with posttraumatic stress disorder. *J Trauma Stress.* 2001;14(3):469–79.
92. Kobayashi I, Boarts JM, Delahanty DL. Polysomnographically measured sleep abnormalities in PTSD: a meta-analytic review. *Psychophysiology.* 2007;44(4):660-9.
93. Buljan R, Hrabrić K, Jukić V, Biško A. Poremećeno spavanje u osoba s dugogodišnjim ratnim PTSP-om procijenjeno cjelonoćnom polisomnografijom. *Liječ Vjesn.* 2008;130:101-3.
94. Mellman TA, Nolan B, Hebding J, Kulick-Bell R, Dominguez R. A polysomnographic comparison of veterans with combat-related PTSD, depressed men, and non-ill controls. *Sleep.* 1997;20(1):46–51.

95. Woodward SH, Murburg MM, Bliwise DL. PTSD-related hyperarousal assessed during sleep. *Physiol Behav.* 2000;70(1–2):197–203.
96. Singareddy RK, Balon R. Sleep in posttraumatic stress disorder. *Ann Clin Psychiatry.* 2002;14(3):183-90.
97. Hurwitz TD, Mahowald MW, Kuskowski M et al. Polysomnographic sleep is not clinically impaired in Vietnam combat veterans with chronic posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 1998;44:1066-73.
98. Lavie P, Katz N, Pillar G, Zinger Y. Elevated awakening thresholds during sleep: characteristics of chronic war-related posttraumatic stress disorder patients. *Biol Psychiatry.* 1998;44:1060-5.
99. Dagan Y, Lavie P, Bleich A. Elevated awakening thresholds in sleep stage 3-4 in war-related posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry.* 1991;30:618-22.
100. Schoen L, Kramer M, Kinney L. Auditory thresholds in the dream disturbed. *Sleep Res.* 1984;13:102.
101. Woodward SH, Bliwise DL, Friedman MJ, Gusman DF. Subjective versus objective sleep in Vietnam combat veterans hospitalized for PTSD. *J Traum Stress.* 1996; 9:137-43.
102. Krakow B, Johnston L, Melendrez D et al. An open-label trial of evidence-based cognitive behavior therapy for nightmares and insomnia in crime victims with PTSD. *Am J Psychiatry.* 2001;158:2043-7.
103. Ramakrishnan K, Scheid DC. Treatment options for insomnia. *Am Fam Physician* 2007;76(4):517-26.
104. Galovski TE, Monson C, Bruce SE, Resick PA. Does cognitive-behavioral therapy for PTSD improve perceived health and sleep impairment? *J Trauma Stress.* 2009;22(3):197-204.
105. Krakow B, Melendrez D, Johnston L et al. Sleep-disordered breathing, psychiatric distress, and quality of life impairment in sexual assault survivors. *J Nerv Ment Dis.* 2002;190:442-52.
106. Hoskins M, Pearce J, Bethell A, Dankova L, Barbui C, Tol WA et al. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry.* 2015;206(2):93-100.
107. Hamner MB, Robert S, Frueh BC. Treatment-resistant posttraumatic stress disorder: strategies for intervention. *CNS Spectr.* 2004;9(10): 740-52.



108. Stahl SM. Stahl's Essential Psychopharmacology: Neuroscientific Basis and Practical Applications. Cambridge University Press, New York, 2013.
109. Krystal JH, Rosenheck RA, Cramer JA, et al. Veterans Affairs Cooperative Study No. 504 Group. Adjunctive risperidone treatment for antidepressant-resistant symptoms of chronic military service-related PTSD: a randomized trial. *JAMA*. 2011;306(5):493-502.
110. Kerbage H, Richa S. Non-Antidepressant Long-Term Treatment in Post-Traumatic Stress Disorder (PTSD). *Curr Clin Pharmacol*. 2013.
111. Raskind MA, Peskind ER, Hoff DJ, et al. A parallel group placebo controlled study of prazosin for trauma nightmares and sleep disturbance in combat veterans with post-traumatic stress disorder. *Biol Psychiatry*. 2007;61(8):928-34.
112. Taylor HR, Freeman MK, Cates ME. Prazosin for treatment of nightmares related to posttraumatic stress disorder. *Am J Health Syst Pharm*. 2008;65(8):716-22.
113. Dierks MR, Jordan JK, Sheehan AH. Prazosin treatment of nightmares related to posttraumatic stress disorder. *Ann Pharmacother*. 2007;41:1013-17.
114. Alderman CP, McCarthy LC, Condon JT, Marwood AC, Fuller JR. Topiramate in combat related posttraumatic stress disorder. *Ann Pharmacother* 2009;43(4):635-41.
115. Cohrs S. Sleep disturbances in patients with schizophrenia: Impact and effect of antipsychotics. *CNS Drugs* 2008;22:939-62.
116. Staedt J, Hauser M, Gudlowski Y, Stoppe G. Sleep disorders in schizophrenia. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*. 2010;78(2):70-80.
117. Poulin J, Chouinard S, Pampoulova T, et al. Sleep habits in middle-aged, non-hospitalized men and women with schizophrenia: A comparison with healthy controls. *Psychiatry Research*. 2010;179:274-78.
118. Kang SG, Lee HJ, Jung SW et al. Characteristics and clinical correlates of restless legs syndrome in schizophrenia. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2007;31:1078-83.
119. McCrae CS, Lichstein KL. Secondary insomnia: diagnostic challenges and intervention opportunities. *Sleep Medicine Reviews*. 2001;5(1):47-61.
120. Benson K. Sleep in schizophrenia: Impairments, correlates, and treatment. *Psychiatric Clinics of North America*. 2006;29:1033-45.
121. Chemerinski E, Ho BC, Flaum M, et al. Insomnia as a predictor for symptom worsening following antipsychotic withdrawal in schizophrenia. *Comprehensive Psychiatry*. 2002;43:393-96.

122. Ritsner M, Kurs R, Ponizovsky A, Hadjez J. Perceived quality of life in schizophrenia: relationship to sleep quality. *Qual. Life Res.* 2004;13:783-91.
123. Bromundt V, Köster M, Georgiev-Kill A et al. Sleep-wake cycles and cognitive functioning in schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2011;198:269-76.
124. Wirz-Justice A, Haug HJ, Cajochen C. Disturbed circadian rest-activity cycles in schizophrenia patients: an effect of drugs? *Schizophr. Bull.* 2001;27:497-502.
125. Wulff K, Dijk DJ, Middleton B, Foster RG, Joyce EM. Sleep and circadian rhythm disruption in schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2012;200:308-16.
126. Afonso P, Figueira ML, Paiva T. Sleep-promoting action of the endogenous melatonin in schizophrenia compared to healthy controls. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2011;15:311-15.
127. Smith JA, Mee TJ, Barnes JL. Elevated melatonin serum concentrations in psychiatric patients treated with chlorpromazine. *J Pharmacol.* 1977;29:30.
128. Ferrier IN, Johnstone EC, Crow TJ, Arendt J. Melatonin/cortisol ratio in psychiatric illness. *Lancet.* 1982;1:1070.
129. Rossbach W, Muller MJ, Muller-Siecheneden F, et al. Nocturnal hormone profiles in patients with schizophrenia treated with olanzapine. *Psychoneuroendocrinology.* 2006;31:256-64.
130. Kluge M, Himmerich H, Wehmeier PM et al. Sleep propensity at daytime as assessed by Multiple Sleep Latency Tests (MSLT) in patients with schizophrenia increases with clozapine and olanzapine. *Schizophr Res.* 2012;135:123-7.
131. Park HJ, Park JK, Kim SK, et al. Association of polymorphism in the promoter of the melatonin receptor 1A gene with schizophrenia and with insomnia symptoms in schizophrenia patients. *J Mol Neurosci.* 2011;45:304-8.
132. Dubocovich ML. Melatonin is a potent modulator of dopamine release in the retina. *Nature.* 1983;306:782-4.
133. Zisapel N, Egozi Y, Laudon M. Inhibition of dopamine release by melatonin: Regional distribution in the rat brain. *Brain Res.* 1982;246:161-3.
134. Waters F, Manoach DS. Sleep dysfunctions in schizophrenia: A practical review. *Open Journal of Psychiatry.* 2012;2:384-92.
135. Ancoli-Israel S, Martin J, Jones DW, et al. Sleep-disordered breathing and periodic limb movements in sleep in older patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry.* 1999;45:1426-32.

136. Winkelman JW. Schizophrenia, obesity, and obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2001;62:8-11.
137. Wirshing DA, Pierre JM, Wirshing WC. Sleep apnea associated with antipsychotic-induced obesity. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2002;63:369-70.
138. Pritchett D, Wulff K, Oliver PL, et al. Evaluating the links between schizophrenia and sleep and circadian rhythm disruption. *Journal of neural transmission*. 2012;119(10):1061-75.
139. Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Molecular psychiatry*. 2005;10(1):40.
140. Wulff K, Gatti S, Wettstein JG, Foster RG. Sleep and circadian rhythm disruption in psychiatric and neurodegenerative disease. *Nat Rev Neurosci*. 2010;11:589-99.
141. Mansour HA, Wood J, Logue T, et al. Association study of eight circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder and schizophrenia. *Genes Brain Behav*. 2006;5:150–7.
142. Zhang J, Liao G, Liu C, et al. The association of CLOCK gene T3111C polymorphism and hPER3 gene 54-nucleotide repeat polymorphism with Chinese Han people schizophrenics. *Mol Biol Rep*. 2011;38:349-54.
143. Wirz-Justice A, Bromundt V, Cajochen C. Circadian disruption and psychiatric disorders: The importance of entrainment. *Sleep Med Clin*. 2009;4:273-84.
144. Miller DD. Atypical antipsychotics: sleep, sedation, and efficacy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2004;6:3–7.
145. Manoach DS, Stickgold R. Does abnormal sleep impair memory consolidation in schizophrenia? *Frontiers in Human Neuroscience*. 2009;3:1-8.
146. Kantrowitz JT, Oakman E, Bickel S, et al. The importance of a good night's sleep: An open-label trial of the sodium salt of  $\gamma$ -hydroxybutyric acid in insomnia associated with schizophrenia. *Schizophrenia research*. 2010;120(1):225-6.
147. Waters F, Faulkner D, Naik N et al. Effects of polypharmacy on sleep in psychiatric inpatients. *Schizophrenia Research*. 2012;139:225-8.
148. Monti JM, Monti D. Sleep in schizophrenia patients and the effects of antipsychotic drugs. *Sleep Med Rev*. 2004;4:263-76.
149. Wilson SJ, Nutt DJ, Alford C, et al. British Association for Psychopharmacology consensus statement on evidence-based treatment of insomnia, parasomnias and circadian rhythm disorders. *J Psychopharmacol*. 2010;24:1577-601.

150. Hajak G, Rodenbeck A, Bandelow B, Friedrichs S, Huether G, Rüther E. Nocturnal plasma melatonin levels after flunitrazepam administration in healthy subjects. *Eur Neuropsychopharmacol.* 1996;6:149-53.
151. Baandrup L, Gasse C, Jensen VD, et al. Antipsychotic polypharmacy and risk of death from natural causes in patients with schizophrenia: a population-based nested case-control study. *J Clin Psychiatry.* 2010;71:103-8.
152. Herceg M. Uloga vrste antipsihotika i drugih čimbenika na rehospitalizaciju bolesnika nakon prve epizode shizofrenije (doktorska disertacija). Zagreb: Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2010.
153. DeMartinis NA, Winokur A. Effects of psychiatric medications on sleep and sleep disorders. *CNS & Neurological Disorders Drug Targets.* 2007;6:17-29.
154. Argyropoulos SV, Wilson SJ, Nutt DJ. The effects of antidepressant drugs and 5-HT<sub>1A</sub> agonists on human sleep. In: Monti JM, Jacobs BL and Nutt DJ. Eds., *Serotonin and Sleep: Molecular, Functional and Clinical Aspects*, Springer, Berlin, 2008:569-85.

## **8. SAŽETAK**

**UVOD:** Poremećaji spavanja česti su, kako u bolesnika s PTSP-om, tako i u bolesnika sa shizofrenijom.

**CILJ:** Cilj ovoga rada bio je istražiti razlike u spavanju između oboljelih od PTSP-a i oboljelih od shizofrenije.

**METODE:** Pregledni rad nastao je temeljem pretraživanja publicirane literature o poremećajima spavanja kod ispitivanih bolesnika. Korišteni su podaci iz baza podataka Medline, Cochrane te dostupna literatura na hrvatskom jeziku.

**REZULTATI:** Poremećaji spavanja su u bolesnika s PTSP-om u usporedbi s bolesnicima sa shizofrenijom učestaliji i tvrdokorniji na liječenje. Kod bolesnika s PTSP-om češća je pojavnost noćnih mora, dočim su kod bolesnika sa shizofrenijom učestaliji poremećaji cirkadijanog ritma budnost-spavanje. Subjektivne pritužbe na spavanje izraženije su u bolesnika s PTSP-om u odnosu na bolesnike sa shizofrenijom. SSRI antidepressivi, s obzirom da imaju razbuđujući učinak, a lijekovi su prvog izbora u liječenju PTSP-a, dodatno kompromitiraju spavanje i u konačnici dovode do terapijskog neuspjeha u bolesnika s PTSP-om.

**ZAKLJUČAK:** Kako bi se detaljnije evaluirale i razjasnile ispitivane razlike, potrebna su daljnja komparativna istraživanja poremećaja spavanja kod bolesnika s PTSP-om i bolesnika sa shizofrenijom.

## **9. SUMMARY**

**INTRODUCTION:** Sleep disorders are common in patients with PTSD, as well as in patients with schizophrenia.

**AIM:** The aim of this paper is to investigate sleep differences in patients with PTSD and schizophrenia.

**METHODS:** Review of literature was conducted. Data sources included Medline, Cochrane and available literature in Croatian language.

**RESULTS:** Sleep disorders are more frequent and more difficult to treat in PTSD patients compared to schizophrenia patients. Nightmares are more frequent in patients with PTSD, whereas disturbances of circadian sleep – wake rhythm are more common in patients with schizophrenia. Sleeping complaints are more pronounced in patients with PTSD than in patients with schizophrenia. SSRI antidepressants are first choice drugs for PTSD treatment. Since they have an arousal effect, they interact with sleeping and finally, lead to therapeutic failure in PTSD patients.

**CONCLUSION:** Further comparative studies of sleep disorders in both groups of patients are needed to evaluate and clarify the differences.



## **10. ŽIVOTOPIS**

#### Osobni podaci

Ime i prezime: Ivanka Knezović

Datum i mjesto rođenja: 02.10.1963., D. Mamići, Grude, BiH

Državljanstvo: hrvatsko

Adresa stanovanja: Ruđera Boškovića 21, 88220 Široki Brijeg

e-mail: [ivanka.knezov@gmail.com](mailto:ivanka.knezov@gmail.com)

#### Obrazovanje:

1991. – 2017.	Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu
1982. – 1991.	Medicinski fakultet Univerziteta u Banja Luci
1978. – 1982.	Gimnazija Lištica, Srednjoškolski centar Lištica